

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Série N°
N° d'ordre :

THÈSE

55

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris, en 1941

PAR

Henri-Édouard BRISSAUD

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

né le 26 Octobre 1913 à Paris

**Étude Clinique
de l'Haptoglobine**

Président : M. le Professeur TROISIER

PARIS
IMPRIMERIE R. VALANTIN
176, Quai Jemmapes, 176

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Série N°
N° d'ordre :

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris, en 1941

PAR

Henri-Édouard BRISSAUD

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Étude Clinique de l'Haptoglobine

Président : M. le Professeur TROISIER

PARIS
IMPRIMERIE R. VALANTIN
176, Quai Jemmapes, 176

1941



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PERE

MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE BRISSAUD

A MON PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR TROISIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR POLONOVSKI

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT
MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DUVAL
MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS RAMOND
MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DUVAL
MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI

INTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE ALAJOUANINE
MONSIEUR LE PROFESSEUR TROISIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI
MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUVIERE

avec l'expression de ma profonde reconnaissance
et de mon respectueux dévouement

C'est mon vieil ami JAYLE, Professeur agrégé de Chimie Médicale, qui m'a révélé l'Haptoglobine et donné l'idée de ce travail. Monsieur le Professeur POLONOVSKI ne m'a pas seulement accueilli dans son laboratoire avec une extrême bienveillance, il m'a fait aussi profiter de son bel enseignement. C'est sous la direction de Monsieur le Professeur TROISIER que j'ai commencé mes premières investigations cliniques. Monsieur le Professeur ABRAMI a bien voulu s'y intéresser et m'encourager à les continuer dans son service. Qu'ils veuillent bien croire à ma profonde gratitude.

Je tiens à remercier aussi particulièrement Mademoiselle DELAFOSSE qui a exécuté la plupart des dosages. Elle l'a fait avec une admirable conscience et avec une exactitude qu'aucune de mes supercheries n'a jamais pu mettre en défaut.

INTRODUCTION

On considère surtout le sang comme un milieu intérieur, agent de transport. A ce titre, les variations qualitatives et quantitatives d'un certain nombre de ses constituants permettent d'étudier les réactions d'assimilation et de désassimilation de l'organisme; elles témoignent, en somme, de l'activité du métabolisme intermédiaire. Mais le sang est aussi, dans son ensemble physicochimique, un véritable témoin de l'activité cellulaire et possède des réactions qui lui sont propres.

Il nous suffira de citer, parmi celles-ci, les réactions enzymatiques particulières, soit aux différents éléments figurés, soit aux protéines si spéciales du plasma. C'est justement à une de ces réactions que nous avons consacré l'ensemble des recherches cliniques que nous présentons ici. Les médecins ont eu depuis longtemps leur attention attirée sur les variations physiologiques et pathologiques des protides plasmatiques, notamment sur celles qui sont liées à l'introduction dans l'organisme d'un certain nombre d'antigènes.

Les immunologistes ont en effet montré dans ces dernières années que les anticorps font chimiquement partie d'un groupe bien déterminé des matières protéiques du plasma, car les méthodes d'isolement des fractions enrichies en anticorps coïncident avec les procédés de séparation de certaines globulines. On est ainsi conduit à voir dans les anticorps des globulines spéciales dont les caractères chimiques ont été modifiés par les antigènes correspondants.

Nous considérons comme d'une grande importance théorique que l'étude d'une réaction diastasique, dans un domaine tout à fait différent de l'immunochimie, ait conduit à lier une propriété enzymatique à cette même fraction protéique. Ce fait aura d'abord pour conséquences d'introduire une méthode originale et extrêmement précise de dosage de ce groupe de globulines, et de permettre ainsi une investigation clinique qui nous paraît devoir se généraliser. Il vient encore, sur le plan biochimique, appuyer la théorie actuellement en cours, selon laquelle l'ensemble des protéines du plasma ne forme pas un mélange quelconque de composés albuminoïdes, mais bien un édifice homogène, une véritable entité synthétique dont chaque élément concourt au système d'équilibre général de l'organisme tout entier.

Aussi, avant d'aborder l'exposé de la réaction enzymatique qui nous servira de test et même de méthode de dosage de la réaction humorale à l'infection, il nous paraît indispensable de résumer quelques points de nos connaissances sur les protéines plasmatiques.

Nous préciserons une des méthodes de leur fractionnement actuellement utilisées, nous discuterons ensuite les résultats auxquels elles conduisent, du point de vue de la physiologie générale. Ainsi se trouvera bien délimitée la place qu'occupe dans cet ensemble le protéide particulier, l'Haptoglobine, dont l'étude physiopathologique et clinique constitue l'objet propre de cette thèse.

SEPARATION DES DIFFERENTS PROTEIDES DU PLASMA

On peut grouper en deux séries les techniques de fractionnement des protéides plasmatiques :

1^o Celles qui se bornent à la précipitation fractionnée par les sels neutres, mises au point il y a près de cinquante ans par HOFMEISTER et ses élèves;

2^o Celles des solvants organiques qui flocculent sans les dénaturer les matières protéiques avec délipidation concomitante.

Les premières font appel le plus souvent aux sulfates et, parmi eux, soit au sulfate de sodium (méthode de HOWE), soit de préférence au sulfate d'ammonium.

En ajoutant progressivement ce sel très soluble à du plasma ou du sérum, on constate que l'augmentation du précipité des matières protéiques n'est pas continue. Elle commence lorsque la concentration de ce sel atteint 142 grammes % et subit un temps d'arrêt lorsqu'elle atteint 250 grammes %. Il y a là un véritable palier. Seules ont précipité certaines protéines, appelées globulines. Les albumines ou sérines sont restées en solution. Elles ne commencent à flocculer qu'à des concentrations nettement supérieures en sulfate d'ammonium, à partir de 335 grammes % et ne précipiteront totalement qu'à saturation complète, soit 450 grammes %. *Ce temps d'arrêt dans la précipitation* fait une discrimination simple. Distinction grossière mais qui répond bien à deux groupes de protéines de poids moléculaire différent, voisin de 130.000 pour les globulines, de l'ordre de 70.000 seulement pour les albumines.

La précipitation par les sels neutres donne déjà des renseignements souvent intéressants en clinique. On sait que, mesurés par cette méthode, le taux normal des albumines (1) est de 45 grammes à 55 grammes %, celui des globulines de 25 à 35 grammes %, le rapport sérines/globulines oscillant de 1,2 à 1,8; et que, dans certains cas pathologiques, ces chiffres subissent des modifications importantes. Nous n'en donnerons pour exemple que celui de la néphrose lipoïdique où la teneur en protéides totaux peut s'abaisser à moins de 30 grammes par litre, le rapport sérines/globulines nettement inversé tombant parfois au-dessous de 0,15.

Le fractionnement des protéines a été poussé plus loin. Les chimistes ont séparé 3 espèces de globulines :

- le fibrinogène est précipité à l'état de fibrine par des procédés mécaniques;
- les euglobulines précipitent par dialyse sur eau distillée, car elles sont insolubles en l'absence d'électrolytes;
- les pseudoglobulines ou paraglobulines sont au contraire solubles dans l'eau distillée à tous les pH compris entre 4 et 8.

Cette dernière fraction, dont la floculation nécessite une quantité de sulfate d'ammonium supérieure à celle qui précipite les euglobulines, présente un intérêt médical considérable : c'est elle qui, chez l'homme, retient la majeure partie des anticorps (2).

L'albumine peut être obtenue à l'état cristallisé par redissolutions et recristallisations successives au cours desquelles les impuretés s'éliminent. HEWITT la sépare du filtrat des glo-

(1) Nous donnons ici les chiffres de Ch. AGHARD, A. GRUGAUT et A. COUDOUNIS. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1930, t. 12, p. 417.

(2) Selon les espèces animales, les anticorps ne sont pas retenus par les mêmes fractions protéiques, tantôt euglobulines, tantôt paraglobulines.

bulines par simple acidification à pH 4,7 et la purifie ensuite par des fractionnements successifs.

Disons cependant que ces fractionnements n'isolent que des produits factices et qu'ils pourraient être poussés beaucoup plus loin. En outre, ils ont été réalisés avant nos connaissances sur les cénapses lipidoprotéiques. Or, quand on délipide complètement ces fractions, la plupart des produits obtenus ne répondent plus aux schémas primitifs.

La méthode des solvants organiques qui s'attaque aux cénapses réalise ainsi un progrès important en livrant des protéines délipidées et permet, de ce fait, non seulement leur discrimination plus précise, mais leur dosage pondéral plus exact. Elle a, d'autre part, permis à M. PIETTRE (3) d'isoler une troisième protéine dont le nom de myxoprotéine rappelle ses propriétés physiques, proches de celles des mucines. En ajoutant au plasma refroidi 2 volumes $1/2$ d'acétone à 0° , il isole un bloc protéique qui, redissous dans l'eau après délipidation à l'acétone et à l'éther glacé, libère la globuline à son pHi (6,4) (4). La myxoprotéine est ensuite obtenue par addition d'un volume égal d'acétone. Elle précipite tandis que l'albumine restée en solution est cristallisée par évaporation dans le vide en présence d'acide sulfurique. On isole ainsi les globulines d'une façon beaucoup plus spécifique et complète. Mesurés par cette méthode, le taux normal des albumines est de 46 à 59 grammes $\%$. Celui des globulines de 12 à 46 grammes, le rapport sérines/globulines de 1,09 à 1.16.

L'isolement de ces diverses protéines, leur détermination pondérale présente un très grand intérêt, car leurs variations

(3) M. PIETTRE, Biochimie des protéines. Des protéines humorales au protoplasma par la méthode à l'acétone aux basses températures. (Baillière 1937.)

(4) Le point isoionique d'une albumine est, on le sait, le pH pour lequel cette albumine est neutre, car libère des ions positifs et négatifs en quantité égale. Il correspond habituellement à une valeur maxima ou minima de leurs propriétés physiques.

pathologiques ont des conséquences aux points de vue statique, mécanique et spécifique.

1° L'association de ces trois protides fondamentaux par des valences résiduelles d'adsorption (5) réalise en effet l'équilibre de ce que l'on a tendance à considérer comme la « particule sérique » ; véritable entité biochimique, responsable des caractères physiques du plasma, elle reflète l'harmonie cellulaire, car « les trois protides sanguins dérivent des mêmes processus intracellulaires, et se comportent dans le sérum et les humeurs comme s'ils étaient intimement mélangés dans un arrangement micellaire ». (PIETTRE.) De cette constitution même du complexe protéique du plasma, analogue à celle d'un polysaccharide, découle la notion essentielle de la grande plasticité des albumines plasmatiques.

Cette notion, nous la devons aux travaux de SÖRENSEN, BERGMANN, SVEDBERG, qui considèrent que les protéines sont des polymères d'un « *élément constituant* » fondamental, de poids moléculaire de 17.500. Elle a trouvé aussi une confirmation dans l'étude de A. ROCHE qui a pu démontrer que les protéines musculaires, au cours de l'inanition, peuvent se dépolymériser et se disloquer, libérant ainsi des acides aminés indispensables au fonctionnement des organes et des tissus.

Ne nous étonnons donc pas si la particule sérique subit dans divers états pathologiques des modifications physico-chimiques très importantes se traduisant par exemple par la variation de leur teneur en acides aminés, tyrosine, tryptophane, cystine en particulier [H. METZGER (6)] ; par des modifications du spectre d'absorption à l'ultra-violet (LECOMTE DU

(5) Il s'agit donc, dans le cas particulier, d'union simplement physique par opposition à l'union chimique par valences principales. Les surfaces des molécules protéiques sont douées d'un pouvoir d'adsorption qui permet leur polymérisation.

(6) H. METZGER, *C. R. Soc. Biol.*, 8 juillet 1932, t. III, p. 52.

Norv); par la diminution de l'indice réfractométrique dans le choc colloïdoclasique de WIDAL (7).

2° La connaissance de la composition plasmatique touche d'autre part au problème biologique essentiel de la circulation capillaire et des échanges entre celle-ci, le liquide interstitiel et les cellules. En effet, l'équilibre entre la pression osmotique, ou de STARLING, et la pression sanguine assure un double courant : des capillaires artériels vers les tissus, puis des tissus vers les capillaires veineux, selon que la pression qui règne dans les capillaires est supérieure ou inférieure à la pression osmotique. Toute perturbation portant sur l'un ou l'autre de ces deux facteurs peut provoquer l'apparition d'œdèmes. Or, en ce qui concerne le premier, la pression de STARLING, celle-ci dépend de la teneur du plasma en protides et de leur état d'ionisation (8).

3° Enfin, c'est la composition protéique du plasma qui détermine l'activité réactionnelle cellulaire et c'est d'elle que résultent la spécificité individuelle et la présence d'anticorps plasmatiques. Avant d'aborder ce sujet, nous rappellerons les conceptions biochimiques actuelles sur les protéines spécifiques.

Il faut reconnaître que la dimension de l'édifice protidique, que le nombre presque infini de combinaisons structurales auxquelles pourraient se prêter les 27 acides aminés qu'on a jusqu'à présent isolés, étaient assez inquiétants, et risquaient de décourager toute recherche des raisons déterminantes de la spécificité. Fort heureusement, il s'avère de plus en plus qu'une minime fraction du protide en est responsable. Il suffit, pour s'en persuader, de se reporter à l'étude si fructueuse des antigènes.

(7) F. WIDAL, P. ABRAMI, Et. BRISSAUD et Ed. POLTRAIN. *Soc. Méd. Hôp.*, 13 février 1914, p. 256.

(8) Donc du pH et de la teneur en sels.

Les chimistes ont montré qu'en fixant, par synthèse, sur une partie de la molécule protéique un groupement chimique défini, ils transformaient celle-ci en un antigène spécifique : injecté à l'animal, il provoquait dans son plasma l'apparition d'anticorps spécifiques à l'égard de ce groupement.

Pour réaliser cette fixation synthétique, ils se sont adressés à une réaction bien connue de la chimie des matières colorantes : la combinaison des sels de diazonium avec des substances phénoliques. Grâce à la tyrosine, acide aminé qui renferme justement un groupement phénolique libre, les molécules protéiques vont se comporter comme des phénols vis-à-vis des sels de diazonium. Il sera de cette façon simple de fixer à leur surface des groupements chimiques définis, comme une molécule de glucide, par exemple. Le sel de diazonium est, somme toute, un moyen d'accrocher une molécule chimique simple à une micelle protéique.

C'est ainsi que LANDSTEINER et son école ont pu montrer qu'en fixant 2 oses différents sur un même protéide, le glucose et le galactose, par exemple, on obtient des antigènes dont les spécificités immunologiques sont distinctes. Au contraire, la conjugaison d'un même glucide à 2 protéides chimiquement et sérologiquement distincts donne 2 glycoprotéides doués d'une même spécificité immunologique.

Un des exemples les plus frappants de la réalisation de ces complexes par la nature nous est donné par les polyhémolysides, isolés par HEIDELBERGER de la capsule du pneumocoque. A partir des pneumocoques I, II, III, GÖBEL et ses collaborateurs ont obtenu des polyhémolysides G1, G2, G3. En couplant, par exemple, G3 à la sérum globuline, on obtient un glycoprotéide qui, injecté au lapin, fournit un sérum anti-pneumococcique III. Par contre, libéré du support protéinique, il perd ses propriétés antigéniques tout en conservant le pouvoir spécifique de réagir *in vitro* avec l'anticorps. Il est étonnant de voir qu'un groupement chimique doué d'un pou-

voir de réaction spécifique vis-à-vis d'un anticorps, ce qu'on appelle un *haptène*, va devenir capable, par simple fixation sur un support protéique, de provoquer la formation même de cet anticorps.

Des travaux analogues ont été réalisés avec les polyholosides du bacille de FRIEDLANDER et du *Penicilium luteum*. Ce qui, dans ces cas, est responsable de la spécificité, c'est donc un polysaccharide. On peut en isoler des sucres (galactose, glucose) et des acides uroniques (acide glycuronique, par exemple) dont le groupement acide COOH reste libre. Il suffit d'estérifier l'acide glycuronique du polyholoside pneumococcique (SSS I) pour abolir la réaction de floculation qu'il donne avec le sérum antipneumococcique correspondant (CHOW et GÆBEL).

La copule hydro-carbonée n'est pas le seul facteur déterminant la spécificité. Les lipides jouent un rôle peut-être aussi important. Ils sont, eux, adsorbés sur les matières protéiques avec lesquelles ils forment des « cénapses protéolipidiques » (MACHEBŒUF). L'union, cette fois, est d'ordre physique et dépend d'une solvation mutuelle des parties semblables des molécules lipidique et protéidique. Notons que les solvants à froid, comme l'acétone, décomposent à la longue les cénapses sans dénaturer les protéines. Cette méthode est à la base de la technique de fractionnement de PIETTRE.

La chimie des anticorps est, dans l'ensemble, beaucoup moins avancée que celle des haptènes et antigènes. Ce qu'on sait pourtant c'est qu'ils précipitent, pour la plupart, avec la fraction des « pseudoglobulines » (9) et semblent en faire partie intégrante. Par analogie avec nos connaissances sur la constitution des antigènes, on peut admettre que la globuline n'est que le support colloïdal activant du groupement prosthétique actif de nature hydrocarbonée ou lipoïdique.

(9) Tout au moins dans l'espèce humaine.

Ces deux groupes de protéides existent effectivement dans le plasma sanguin.

En ce qui concerne tout d'abord les glycoprotéides, MÖRNER, le premier, a pu isoler de la S. G. une substance analogue aux mucines qui devient franchement réductrice vis-à-vis de la liqueur de FEHLING après hydrolyse acide. LÉO LANGSTEIN donna la preuve que les albumines du sang sont réellement génératrices de sucre. MM. BIERRY et C. FANDARD démontrèrent que le « sucre virtuel » de R. LÉPINE libéré par l'action des acides est bien combiné aux protéides plasmatiques et ils l'appelèrent sucre protéidique (BIERRY et RANC). Ce groupement glucidique est dosé après hydrolyse sulfurique à 120°, il peut aussi se détacher sous l'action des alcalis dilués ou des ferments solubles. MM. BIERRY et RATHERY (10) ont étudié les modifications physiologiques, expérimentales et pathologiques de ce sucre protéidique et ils ont constaté que son taux, normalement compris entre 0 gr. 80 et 1 gr., si l'on ne tient compte que du mannose et du galactose, peut s'élever considérablement (jusqu'à 4 fois sa teneur normale) dans toute une série de cas pathologiques, en particulier au cours de la tuberculose pulmonaire, du cancer, des maladies infectieuses aiguës, des néphrites. DUMAZERT a différencié une partie « labile » facilement libérée du sucre protéidique total (11). HEVITT, par précipitation fractionnée à différents pH, isole du précipité des albumines plasmatiques le séro-glycoïde et le globoglycoïde dont les teneurs respectives en sucres peuvent atteindre 8 % et 5 % et dont la concentration dans le plasma est de l'ordre de 1 gramme par litre. Les sucres constituants identifiés sont le glucose, le galactose et la glucosamine.

Quant aux cénapes lipidoprotéiques, leurs variations pathologiques ont des conséquences importantes. Au point de

(10) BIERRY et RATHERY. Introduction à la Physiologie des sucres.

(11) DUMAZERT. *C. R. Soc. Biol.* 1940.

vue statique, en effet, ils réalisent un ciment qui assure la soudure des « systèmes constitutants » de SÖRENSEN en un polymère, véritable unité protéique tissulaire, nous l'avons vu. Ils augmentent, d'autre part, au point de vue mécanique, la pression de STARLING. Leur concentration plus élevée dans la néphrose lipoïdique, par exemple, qu'exprime l'index lipo-albuminique de MACHEBŒUF et WAHL, est parfois considérée comme une réaction compensatrice qui tend à suppléer la baisse de la teneur en albumines, mais leur rôle spécifique est également essentiel. C'est ainsi, par exemple, que LINDERSTROM LANG a prouvé que les précipitines du sérum antidiphthérique sont des cénapses lipidoprotéiques; mais, fait intéressant, après délipidation, le sérum ne précipite plus la toxine diphthérique alors qu'il conserve son activité antitoxique. *Ce qui démontre la nature différente des précipitines et antitoxines diphthériques.*

On sait depuis le travail de B. DELAGE, d'autre part, quelles modifications considérables apportent, à l'état physicochimique du plasma, les processus d'immunité, en particulier à la stabilité des cénapses lipidoprotéiques. L'éther alcoolisé (6 à 10 % d'alcool) enlève normalement au sérum de 50 à 60 % de son extrait lipoïdique total. Le sérum de la génisse en pleine évolution vaccinale n'en livre plus que des traces.

Cette chimie des anticorps trouvera certainement son application directe dans le domaine pathologique. Nous n'en donnerons pour exemple que la réaction de flocculation des anticorps de la syphilis et de la tuberculose par le perethynol et le résorcinol (métadihydroxyphénol) de VERNES. Ces substances précipitent une fraction du plasma qui, isolée ensuite sous forme de poudre blanche soluble dans l'eau, pallidine ou résorcidine selon les cas, redonnera, après dispersion en phase aqueuse, les réactions spécifiques de déviation du complément du sérum originel.

Nous ne nous étendrons pas sur toutes les réactions chimiques et spécifiques de précipitation des anticorps du

plasma, dont MARRACK a donné une description très documentée (12).

Notons seulement que cette conception dualiste selon laquelle une matière protéique douée d'une activité particulière est en réalité un complexe résultant de la fixation sur un protide d'un groupement prosthétique n'est que l'extension aux anticorps de la théorie de Gabriel BERTRAND et de WILLSTAETTER. Ces auteurs considèrent que les diastases ou enzymes, sont formées par un groupe actif, déterminant leur spécificité, et activé par adsorption à la surface d'une matière protéique, qui représente le support activant. Ainsi l'union à un protéide de la flavine de KÜHN ou vitamine B₂ par l'intermédiaire de l'acide phosphorique, réalise un cénapse qui n'est autre que le ferment jaune de WARBURG, transporteur d'hydrogène très important des systèmes d'oxylo-réduction biologiques.

Pour nous résumer, le fractionnement des protéines plasmatiques fait apparaître deux grands groupes : les albumines et les globulines. Celles-ci sont d'ailleurs unies dans un complexe micellaire au moyen d'un « ciment » lipidique qui intègre en outre dans la molécule, la myxoprotéine de PIET. Celle-ci serait peut-être la protéine basale, originelle, celle dont dériveraient les albumines et les globulines. Chez le fœtus sa proportion d'abord très élevée diminue au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la conception.

Les albumines sont hydrophiles et leur point isoélectrique éloigné du pH plasmatique explique leur forte ionisation, donc l'influence prédominante qu'elles exercent sur la pression de STARLING et par conséquent sur les déplacements de l'eau et des sels dans l'organisme.

Les globulines, de poids moléculaire élevé, et moins ionisées au pH physiologique, n'interviennent guère dans la

(12) MARRACK. *Medical Research Council, London 1938, The chemistry of antigens and antibodies.*

pression osmotique. Mais c'est la *pseudo-globuline* qui va devenir le support colloïdal des groupements chimiques déterminant la spécificité individuelle et *réactionnelle*.

Et l'intégration de ces groupements va, en particulier dans les réactions pathologiques, entraîner des modifications physicochimiques considérables des protéines plasmatiques.

Différents auteurs ont établi que les globulines, en se transformant en anticorps spécifiques, subissaient des modifications importantes de leur charge électrique (FELTON, H.-K. REINER et C. REINER, CHOW et GÖBEL). La fixation d'un groupement chimique peut modifier, en effet, les constantes électriques des globulines. C'est ce que prouvent certaines méthodes d'investigation comme la détermination du point isoélectrique du plasma [VLÈS et COULON (13)], et la vitesse de sédimentation globulaire qui, l'une et l'autre, expriment les modifications de la charge électrique des globulines (14).

Une pareille modification chimique s'accompagne aussi de l'apparition de nouvelles propriétés chimiques. C'est ainsi qu'une fraction des globulines acquiert la propriété de se fixer, équimoléculairement, sur l'hémoglobine. C'est grâce à cette propriété que M. POLONOVSKI et M.-F. JAYLE ont isolé une fraction très particulière du plasma, à laquelle ils ont réservé le nom d'Haptoglobine en raison même de cette combinaison (de $\alpha\pi\tau\epsilon\iota\nu$, se fixer sur). Le taux de cette globuline est un test de réaction de l'organisme à l'infection et nous avons consacré ce travail à l'établissement de cette proportionnalité clinique.

(13) VLÈS et de COULON. *Revue des nations actuelles sur un problème de physicochimie pathologique*. Arch. de Phys. Biol., n° 5, Mai 1929.

(14) On sait bien maintenant en effet que, parmi les nombreux facteurs qui peuvent influencer la vitesse de chute des hématies dans une colonne plasmatique, celui qui est au premier chef responsable des modifications observées en pathologie est la teneur du plasma en protéines électropositives. Déchargeant plus ou moins les globules rouges dont la stabilité est assurée par leur charge électronégative, elles diminuent cette stabilité et permettent l'agglutination et la chute plus ou moins rapide des hématies.

L'HAPTOGLOBINE

On l'a vu, les différents procédés de séparation des matières protéiques font finalement appel à des moyens identiques d'appréciation. Ce sont toujours des méthodes *pondérales*.

Or, en étudiant l'action peroxydasique de l'hémoglobine, M. POLONOVSKI et M.-F. JAYLE (15) ont constaté l'existence, dans le plasma sanguin, d'une fraction protéique très particulière qui, mise en présence du système peroxyde-HbO₂-Substrat, en augmente nettement l'activité. Se fixant sur le pigment sanguin, elle forme avec lui un complexe équimoléculaire qui, en présence d'un substrat oxydable et d'un peroxyde organique, se comporte comme une peroxydase vraie. Ils ont ainsi en même temps démontré que ce principe plasmatique était une coperoxydase et établi, sur cette propriété, une technique de dosage simple et extrêmement précise. Cette nouvelle méthode réalise donc un véritable triage spécifique d'une fraction bien définie des protéines plasmatiques et nous pourrons suivre, grâce à ce test enzymatique, sa précipitation fractionnée.

Cette matière protéique, nous l'appellerons avec eux Haptoglobine. Elle nous a paru intéressante à étudier car, dès nos premiers dosages, nous avons constaté que sa teneur est, chez l'homme normal, comparable d'un individu à l'autre, fixe pour un même sujet, et à un taux toujours très faible, alors que les chiffres habituels sont régulièrement dépassés, au contraire, et souvent très largement, dans un certain

(15) M. POLONOVSKI et M.-F. JAYLE. Peroxydases animales. Leur spécificité et leur rôle biologique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1, 1939, p. 66.

groupe d'états pathologiques. Nous dirons d'abord brièvement ce que nous savons aujourd'hui, au point de vue chimique, de l'Haptoglobine, et nous indiquerons les techniques de dosage par lesquelles ont été mesurés les taux que nous donnerons dans nos observations.

On peut isoler l'haptoglobine grâce à des précipitations fractionnées par le sulfate d'ammoniaque selon la technique suivante (16) :

1° On recueille du sang sur oxalate (à 1,5 %) et on le centrifuge en prenant toutes précautions utiles pour éviter l'hémolyse.

2° On ajoute une solution saturée de sulfate d'ammoniaque dans la proportion de 90 cm³ pour 100 cm³ de plasma, pour éliminer la presque totalité des globulines qui ne contiennent pas l'haptoglobine.

3° Sur une prise d'essai de 5 cm³ du filtrat on recherche, par tâtonnement, la quantité minimum de la solution de sulfate d'ammoniaque à ajouter pour précipiter la fraction des albumines contenant l'haptoglobine. Après chaque essai, on mesure par la méthode peroxydasique la teneur du filtrat en activateur. 2 à 2,5 cm³ de SO₄ (NH₄)₂ en solution saturée suffisent pour en obtenir la presque totalité. Puis on ajoute à la totalité du filtrat la quantité calculée de cette solution. On obtient une floculation peu abondante sous forme d'un trouble qui centrifuge difficilement, si bien qu'on ne peut le séparer par cette méthode.

4° On le sépare par filtration, sur un filtre à plis, opération qui demande 24 à 48 heures, car le précipité colmate la surface de filtres en raison de son état visqueux et gélatineux.

5° Le précipité, de l'ordre de 1 à 2 grammes par litre de plasma, est repris par 100 cm³ d'eau. On décolore, par agitation en milieu neutre, avec quelques grammes de noir animal, on agite la solution avec 20 cm³ d'éther, on centrifuge et décante. La solution est enfin dialysée sur l'eau courante.

La purification peut être poussée plus loin par adsorption sur du kaolin en milieu acétique dilué ou, mieux, sur l'hydroxyde d'alumine A préparé selon la méthode de WILLSTAETTER. L'élu-

(16) M. POLONOVSKI et M.-F. JAYLE, *C. R. As. Sci.*, Novembre 1940.

tion est effectuée par une solution ammoniacale. Elle n'est pas quantitative.

L'haptoglobine se comporte comme une fraction complémentaire, ou coperoxydase, de l'action catalytique de l'hémoglobine.

Précisons d'abord cette action catalytique.

Les réactions de peroxydation consistent, on le sait, en une oxydation d'un substrat SH_2 , réducteur (ou donneur d'hydrogène), par un peroxyde ROOH , selon le schéma :



Le peroxyde perd son oxygène qui se combine aux hydrogènes du substrat, oxyde donc celui-ci, en libérant une molécule d'eau. Si le substrat est l'acide iodhydrique (IH), c'est-à-dire de l'iodure de potassium en milieu acide, on observe une libération d'iode. Or celle-ci sera plus importante si l'on ajoute de l'hémoglobine à la réaction, et le sera d'autant plus que l'hémoglobine introduite sera plus concentrée et plus active. L'hémoglobine se comporte donc comme une peroxydase (17) mais, pour des raisons qu'il nous est impossible de développer complètement ici, c'est une peroxydase incomplète.

1° En particulier, son activité peroxydasique est totalement inhibée, dans le cas de l'acide iodhydrique, par l'iode libre. Or l'haptoglobine lève cette inhibition. L'activité catalytique du complexe « hémoglobine-haptoglobine » n'est plus influencée par ce métalloïde.

2° L'action peroxydasique du complexe est très supérieure à celle de l'hémoglobine seule et possède un pH optimum acide (4,4 au lieu de 5,8).

3° Enfin son activité catalytique devient exactement proportionnelle à sa concentration, ce qui n'est pas le cas pour l'hémoglobine seule.

(17) Si le substrat est une émulsion de gaïac (réactif de WEBER), on observe une coloration bleue. C'est donc cette réaction peroxydasique de l'hémoglobine qu'on utilise dans la recherche clinique du sang.

Ainsi, en rendant l'activité peroxydasique de l'hémoglobine indépendante de l'iode libéré, en l'intensifiant, en établissant une proportionnalité rigoureuse entre la catalyse et la concentration du complexe, l'Haptoglobine, véritable co-peroxydase, a transformé le chromo-protéide sanguin en un enzyme parfait de peroxydation.

Il suffit de regarder la courbe de la figure 1, qui exprime l'activité peroxydasique du complexe « Hémoglobine-Haptoglobine » en fonction de la concentration en plasma, c'est-à-dire en Haptoglobine, pour constater le fait suivant : par

Diagrammes de saturation de l'hémoglobine
par le plasma

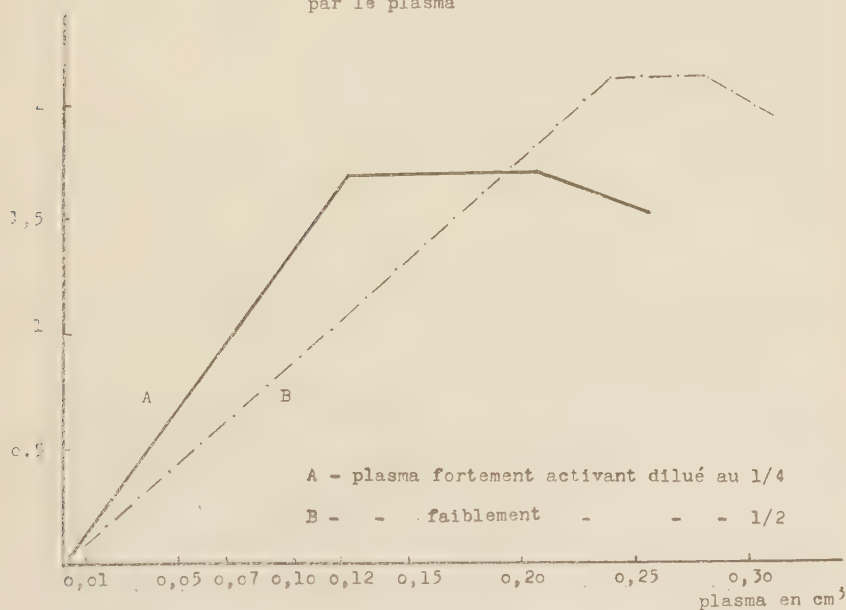


FIG. 1

l'adjonction de quantités croissantes de plasma à une quantité fixe d'hémoglobine, on obtient des chiffres d'activation qui demeurent rigoureusement proportionnels à la quantité de plasma introduite jusqu'à une certaine valeur limite. L'ac-
ti-

tivité catalytique reste ensuite sensiblement fixe, quelle que soit la concentration du milieu en Haptoglobine. Cela signifie que la totalité de l'hémoglobine est saturée par l'Haptoglobine du plasma. On peut désormais dépasser cette quantité sans modifier l'activité enzymatique du complexe.

L'opération inverse, notons le, peut être d'ailleurs réalisée. On part d'une quantité fixe de plasma, donc d'haptoglobine, on ajoute des quantités croissantes d'hémoglobine. L'activité du complexe formé augmente proportionnellement à la concentration de l'hémoglobine, mais s'arrête lorsque la saturation de l'Haptoglobine est atteinte, à condition d'inhiber par de l'iode l'action catalytique de l'hémoglobine en excès qui reste libre. (Sans cette précaution, la courbe changerait d'inclinaison, mais resterait ascendante en raison de l'activité peroxydasique propre de l'hémoglobine.)

Dans les deux cas, la saturation se situe au même niveau, ce qui prouve qu'il s'agit bien d'une véritable combinaison « Hémoglobine-Haptoglobine » probablement équimoléculaire.

Il est facile de vérifier, pour un plasma donné, quelle est la quantité nécessaire pour saturer une quantité donnée d'hémoglobine.

Ainsi se trouve réalisée une véritable *titration* de l'haptoglobine plasmatique par l'hémoglobine, grâce à la combinaison équimoléculaire de ces deux substances, de la même façon que l'on dose volumétriquement un acide par une base de titre connu en présence d'un indicateur dont le virage indique le terme de la réaction. Ici on part d'une quantité donnée d'hémoglobine, fixée dans la technique de dosage à 6,1 cm³ d'hémoglobine de cheval (18) cristallisée M 20.000. On ajoute des quantités croissantes de plasma, donc d'Haptoglobine. Le terme de la réaction nous est donné par la satu-

(18) Environ deux fois plus active que l'hémoglobine d'homme.

ration de la totalité de l'hémoglobine (fig. 1). Celle-ci est indiquée par l'intersection de la portion linéaire ascendante et de la portion horizontale du diagramme.

La figure 1 représente 2 diagrammes qui correspondent à 2 plasmas, l'un (A) étant fortement activant, l'autre (B) faiblement. On observe que le dégagement d'iode est exactement proportionnel à la quantité de plasma ajouté jusqu'à une certaine limite au delà de laquelle le diagramme marque un plateau, puis redescend. Pour le plasma A cette quantité correspond à $0,124 \text{ cm}^3$ de plasma dilué au $1/4$, soit à $0,031 \text{ cm}^3$ de plasma pur. Pour le plasma B, on trouve $0,236 \text{ cm}^3$ de plasma au $1/2$, soit $0,118 \text{ cm}^3$ de plasma pur. Cela signifie que le plasma A est presque 4 fois plus actif que le B, puisqu'il en a fallu 4 fois moins pour obtenir la saturation de la même quantité de HbO_2 .

Technique de dosage (19). — On dispose dans un bain-marie

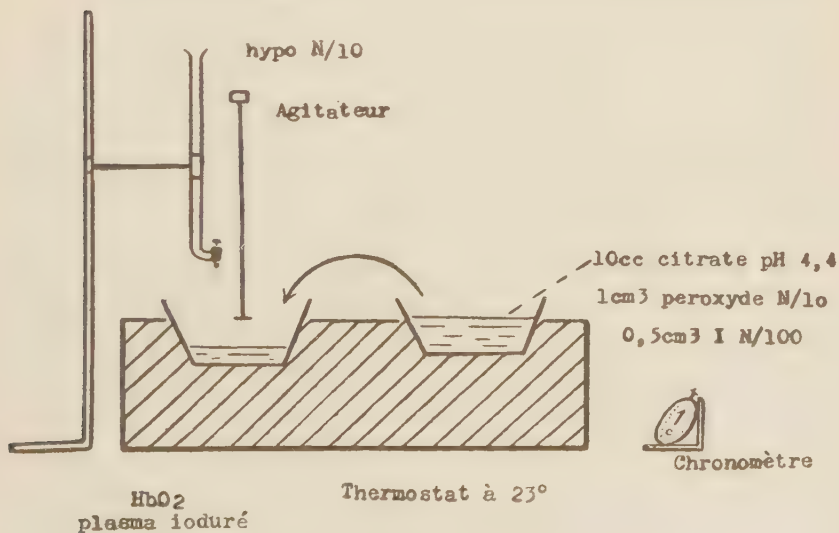


FIG. 2

à température constante ($23^{\circ} \pm 1$) spécialement construit pour la réaction, 2 séries A et B de 5 capsules. La série A est munie d'un système d'agitation rotatif individuel (fig. 2). On introduit dans chaque capsule de la série A la même quantité d'hémoglobine cristallisée de cheval : $0,1 \text{ cm}^3$ d' HbO_2 M/20.000, soit $0,0775 \text{ mgr.}$, mesurée avec une grande précision à l'aide d'une micropipette au millième de cm^3 .

Dans les capsules 1, 2, 3, 4, on ajoute des quantités croissantes de plasma pur ou dilué, soit par exemple $0,05 \text{ cm}^3$, $0,1 \text{ cm}^3$, $0,15 \text{ cm}^3$, $0,20 \text{ cm}^3$. La capsule 5 ne reçoit pas de plasma, elle représente le témoin de la réaction. On mélange intimement hémoglobine et plasma de façon à provoquer la formation de la totalité du complexe « $\text{HbO}_2 - \text{HG}$ » et on ajoute 3 cm^3 d'iodure de potassium M/15.

Dans chaque capsule de la série B, on introduit 10 cm^3 de citrate de sodium M/15 à pH 4,4, puis $0,5 \text{ cm}^3$ d'iode N/100, enfin 1 cm^3 d'hydroperoxyde d'éthyle N/10 dosé par la méthode de l'oxydation de l'iodure de potassium en milieu acide.

Au moment de la mise en route d'un chronomètre, on introduit le contenu de la première capsule de la série B dans la première de la série A et ainsi de suite, de minute en minute. Entre $4'30''$ et $5'$, on dose, par de l'hyposulfite de sodium N/100, l'iode libéré dans la première capsule, en terminant le dosage à $5'$ exactement. Entre $5'30''$ et $6'$, on fait de même pour la 2^e capsule et ainsi de suite.

Notons que dans la capsule n° 5 on trouve environ $0,55 \text{ cm}^3$ d'iode N/100 au lieu des $0,5 \text{ cm}^3$ introduits au départ; le $0,05 \text{ cm}^3$ supplémentaire s'expliquant par l'oxydation spontanée de l'iodure par le peroxyde pendant le temps de la réaction. C'est la preuve manifeste de l'inhibition des propriétés catalytiques de l'hémoglobine libre par l'iode.

Au contraire, les quatre premiers essais donneront, par exemple, les résultats suivants obtenus avec le plasma dilué au $1/2$ d'une de nos observations :

	Iode N/100 en cm ³	dégagé	Iode N/100 témoin	Δ
1. 0,1 HbO ₂ M/20.000				
+ 0,05 plasma 1/2	= 1,33	—	0,55 = 0,78	0,78
2. + 0,10 —	= 2,10	—	0,55 = 1,55	0,77
3. + 0,15 —	= 2,50	—	0,55 = 1,95	0,40
4. + 0,20 —	= 2,45	—	0,55 = 1,90	

On voit dans cet exemple que la quantité d'iode libérée dans les deux premières capsules a augmenté régulièrement, 0,78 cm³ puis 0,77 cm³ d'iode étant successivement libérés par l'adjonction de 0,05 cm³ de plasma.

De la 2^e à la 3^e capsule, l'augmentation n'est plus que de 0,40 cm³ d'iode. Il y a eu saturation. Il est facile de préciser celle-ci par le raisonnement suivant :

0,77 cm³ d'iode étant libérés par 0,05 cm³ du plasma,

$$0,05 \times 0,40$$

0,40 cm³ d'iode correspondent à $-\frac{0,05 \times 0,40}{0,77} = 0,026 \text{ cm}^3$

de plasma.

La saturation se fixe donc à $0,10 + 0,026 = 0,126 \text{ cm}^3$ de plasma dilué au 1/2, soit 0,063 cm³ de plasma pur (20).

Afin de se placer d'emblée au voisinage de la saturation, on recherche préalablement par la même technique l'activité de 0,05 cm³ de plasma en présence de 0,2 cm³ d'hémoglobine de cheval M/20.000. Le chiffre obtenu, rapporté (en le multipliant par 2) à 0,1 cm³ de plasma, représente en Iode N/100 l'activation plasmatique et est voisin, dans les conditions choisies, de l'indice d'haptoglobulinémie mesuré par la technique de saturation. On se rend compte, par cet essai préalable, si on a affaire à un plasma peu ou fortement activant et, en se référant à la table ci-jointe, on détermine la dilution à faire et les quantités à introduire dans un 2^e temps dans les capsules de la série A, soit le niveau approximatif de la saturation qui sera précisé exactement par les quatre dosages faits en série (21).

(20) En fait même à un peu plus, pour la même raison que le 4^e chiffre est de 0,05 inférieur au 3^e, à cause de l'adsorption légère d'iode par le 0,05 cm³ de plasma supplémentaire.

(21) Nous ne pouvons donner ici les techniques particulières de la préparation de l'hydroperoxyde d'éthyle, de l'hémoglobine cristallisée de cheval, ni celles ayant trait à la préparation d'une solution titrée d'hémoglobine de cheval. On les trouvera dans la thèse de M.-F. JAYLE, Paris Médecine, 1939 et, plus détaillées, dans la thèse de SAÏD, Paris, Sciences, 1940.

Activation plasmatique en N/100 de 0.1 cm ³	Dilution plasmatique. à effectuer	Quantités de plasma pur ou dilué à utiliser pour la technique de saturation			
0 à 0,5	—	0,10	0,15	0,20	0,25
0,5 à 1	—	0,05	0,10	0,15	0,20
1 à 1,5	—	0,025	0,05	0,10	0,15
1,5 à 2,5	50 %	0,05	0,1	0,15	0,20
2,5 à 3,5	—	0,025	0,05	0,10	0,15
3,5 à 4,5	25 %	0,05	0,1	0,15	0,20
4,5	—	0,025	0,05	0,10	0,15

Par exemple, si l'activation plasmatique est égale à 1,7, la saturation aura lieu sans doute pour une quantité de plasma proche de 0,075 cm³. On le précisera en diluant le plasma à moitié et en ajoutant 0,05 - 0,1 - 0,15 et 0,20 cm³ de ce plasma.

Avant la mise au point définitive de cette technique de saturation qui permet l'évaluation *moléculaire* de l'haptoglobine, le mode opératoire a passé par toute une série d'étapes intermédiaires et les chiffres obtenus ne correspondent pas à une même échelle. C'est ainsi que dans le travail que nous avons publié avec MM. TROISIER, POLONOVSKI et JAYLE, nous recherchions empiriquement l'activation de 1,7 mg d'hémoglobine humaine par 0.1 cm³ de plasma (22). La correspondance est simple mais, pour la facilité de lecture, nous avons ramené à une même échelle tous les résultats obtenus au cours de deux années d'investigations cliniques.

Les chiffres que nous donnerons indiquent le taux de l'haptoglobinémie et sont exprimés par le symbole H.G. l'unité

(22) Technique exposée dans la thèse de JAYLE, 1939.

correspondant à une concentration d'Haptoglobine dans le plasma égale à 1/20.000 de molécule (23).

Ainsi exprimés, les taux physiologiques, nous le verrons, ne dépassent pas 1,4 alors que les valeurs pathologiques sont beaucoup plus élevées, à 3; 4; jusqu'à 8 dans certaines de nos observations.

(23) Le titre de la solution d'hémoglobine à M/20.000 est fixé par un dosage de fer du pigment sanguin. On confond, pour simplifier, la fraction moléculaire de l'hémoglobine correspondant à un atome de fer avec la molécule du pigment sanguin. Connaissant la quantité de plasma nécessaire pour saturer 0,1 cm³ d'hémoglobine M/20.000, il est facile de déterminer le titre de ce plasma en Haptoglobine, puisque la réaction est équimoléculaire. Dans l'exemple précité, 0,063 cm³ de plasmaaturent 0,1 cm³ d'HbO₂ M/20.000, ce qui signifie que 0,063 cm³ de plasma correspondent à 0,1 cm³ d'Haptoglobine M/20.000, donc que la concentration moléculaire de l'Haptoglobine est

$$\frac{0,1}{M/20.000} \times \frac{M}{20.000} = M/15.000.$$

Cette représentation numérique des concentrations d'Haptoglobine est incommode. Aussi peut-on établir une échelle simple de l'indice d'Haptoglobinémie en posant que l'unité de HG est égale à 1/20.000 de molécule d'Haptoglobine. Il suffit, connaissant la quantité de plasma saturante

$$0,1 \text{ cm}^3) \text{ d'appliquer la formule } HG = \frac{0,1}{0,063}.$$

$$\text{Dans le cas de notre exemple, } HG = \frac{0,1}{0,063} = 1,58.$$

CHAPITRE PREMIER

L'HAPTOGLOBINE CHEZ LE SUJET SAIN

Lorsque nous avons commencé nos premiers dosages, effectués chez des tuberculeux, nous avons naturellement cherché à comparer les chiffres que nous obtenions à ceux que pouvaient donner des sujets normaux. Les différences étaient considérables. Les tuberculeux avaient des taux d'haptoglobine échelonnés de 2 à 4 ou même plus. Les sujets apparemment sains que nous pouvions examiner avaient des taux habituellement inférieurs à 1.

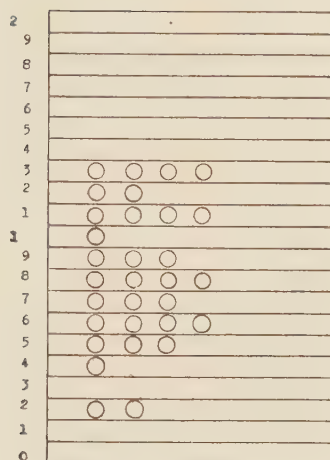
Depuis, nous avons pu faire chez eux une étude plus systématique, d'abord parce que nous avons multiplié nos investigations et que nous présentons ici les chiffres mesurés chez 31 sujets sains, hommes ou femmes, et d'âge variable; ensuite parce que, chez certains, nous avons pu répéter cette mesure à 3 ou 4 reprises et sur une période de temps qui dépasse maintenant deux ans.

Voici les résultats que cette recherche nous a donnés : les chiffres obtenus (24) ont été groupés dans un premier tableau.

Ils paraissent à première vue variables puisqu'ils vont, selon les cas, de 0,3 à 1,3. Ces variations, pourtant, sont faibles, si on les compare aux taux pathologiques qui s'échelonnent, eux, entre 1,5 et 7.

(24) Observations 1 à 12, 17 et 18, 158 à 168, 169 et 170, 175 à 181.

TABLEAU I



Elles existent néanmoins. Or, elles paraissent indépendantes des conditions techniques avec lesquelles nous avons opéré.

La valeur moyenne du taux de l'haptoglobine, mesurée avec tous ces chiffres, est, en effet, de 0,83.

Les 13 premiers résultats ont été obtenus en 1938 par la méthode de l'activation. Ils donnent une moyenne de 0,87. Les 12 suivants ont été mesurés en 1940, le même jour, par la méthode de saturation et leur valeur moyenne est de 0,75. Il en est de même pour les 6 derniers, dont la moyenne est de 0,87. On voit que ces chiffres ne s'écartent guère les uns des autres.

Les repas sont également à peu près sans influence. Nous avons, en effet, mesuré l'haptoglobine à jeun et deux heures après le début du repas, en pleine période digestive, par conséquent, chez deux sujets : chez M. D. (obs. 153) dont le taux d'haptoglobine est de 1,7 à jeun et de 1,5 au moment de la

digestion; chez M. C. (obs. 185) qui a, avant et après le repas, les taux respectifs de 0,8 et 0,7.

Chez la femme, les règles n'entraînent également aucune modification importante de l'Haptoglobine. Nous avons, une première fois, trouvé à Mme B. (obs. 111), au 2^e jour de ses règles, le chiffre absolument normal de 0,9. Nous avons, en outre, mesuré systématiquement l'indice H.G., à deux reprises chez Mme J. (obs. 192), une première fois au 2^e jour des règles : H.G. = 0,7, une deuxième fois trois jours après la fin des règles : H.G. = 0,6.

De plus, si, chez certains sujets, on recherche à plusieurs reprises leur taux d'haptoglobine, on constate que les chiffres sont toujours, à peu de chose près, les mêmes. Dans l'observation n° 2, la teneur plasmatique en haptoglobine est de 0,9 en octobre 1938, de 0,8 en février 1939 (quinze jours après une néphrite aiguë cliniquement guérie) et de 1 en décembre 1940. Dans l'obs. 1, nous avons trouvé à trois mois d'intervalle les chiffres respectifs de 1,1 et de 0,9. Enfin, dans le cas 19, le chiffre est de 0,9, le 20 décembre, et de 0,7, le 6 janvier.

Cette fixité, nous l'avons également retrouvée, on le verra plus loin, chaque fois que nous avons mesuré l'Haptoglobine à plusieurs reprises chez des malades dont l'état était stationnaire.

C'était évidemment là une condition première indispensable pour accorder une valeur à cette mesure. Elle n'en est pas moins remarquable si l'on tient compte justement des inégalités individuelles observées.

Ce n'est donc pas à une raison technique ou à une modification accidentelle qu'il faut attribuer les différences de 0,3 à 1,3, constatées entre des sujets apparemment sains. Il s'agit d'inégalités permanentes. Les variations journalières ou accidentelles, tout au moins celles dont nous nous sommes occupés, ne dépassent pas une amplitude moyenne de 0,2.

Il y a donc, incontestablement, des différences entre l'indice d'Haptoglobulinémie de deux sujets en bonne santé. La raison, nous l'ignorons encore.

Le sexe n'intervient pas. Si l'on groupe séparément, dans nos 31 observations, les chiffres concernant les hommes (19 cas) et ceux des femmes (12 cas), on trouve les valeurs moyennes respectives de 0,85 et 0,79.

Ce n'est pas non plus une question d'âge. La valeur moyenne est la même si l'on réunit les chiffres des sujets de moins de 20 ans, de 20 à 40 ans et de plus de 40 ans. (0,72 pour les 8 sujets de moins de 20 ans, 0,87 pour les 20 sujets entre 20 et 40 ans, 0,83 pour les 3 sujets de plus de 40 ans.)

C'est ailleurs, à notre sens, qu'il faut chercher la cause de ces différences individuelles. L'étude pathologique nous orientera plus nettement, croyons-nous, et nous indiquerons les hypothèses auxquelles elle peut nous conduire.

Un fait demeure : la teneur en haptoglobine du plasma sanguin est fixe chez un individu donné. Elle n'est pas identique à celle d'un autre individu normal. C'est donc là une constante biologique pour un même sujet. C'est une marque de la spécificité individuelle de ses humeurs.

CHAPITRE II

L'HAPTOGLOBINEMIE EN PATHOLOGIE

LA TUBERCULOSE

Le taux de l'Haptoglobine est donc fixe dans les plasmas normaux.

Est-il susceptible de variations pathologiques ? Et, dans ce cas, quelle en est la valeur ?

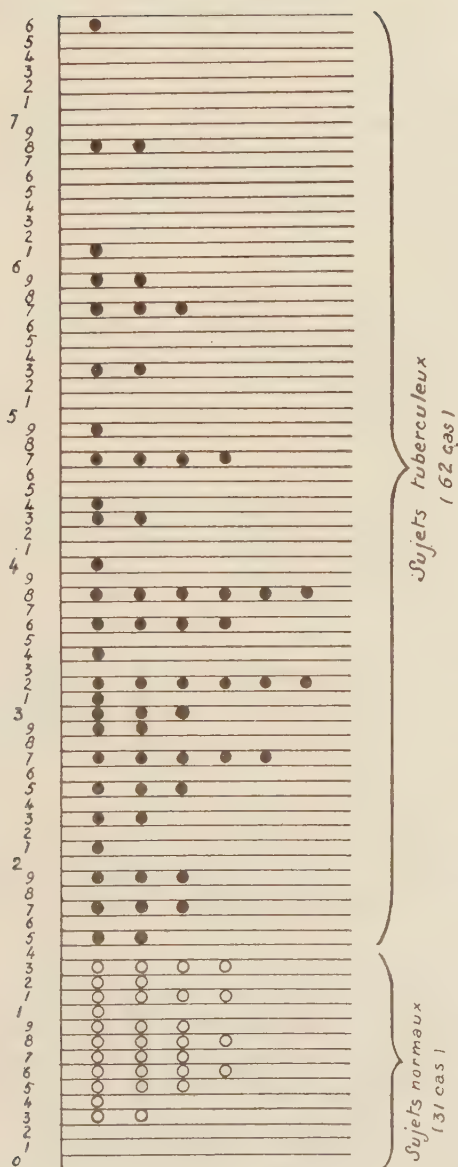
Nos premiers dosages ont été faits chez des tuberculeux (25).

Nous avons recherché la valeur de l'Haptoglobine chez tous nos malades, à leur entrée dans le service. Un premier fait nous est aussitôt apparu : l'élévation de l'indice d'Haptoglobinémie est manifeste et absolument constante au cours de la Tuberculose pulmonaire. Nous donnerons d'abord le résultat global auquel nous a conduit la mesure systématique de cet indice chez 62 tuberculeux. Nous avons groupé les chiffres obtenus sur un tableau qui permet une comparaison simple avec ceux des sujets apparemment normaux.

Il est évident, si l'on s'y reporte, que les chiffres obtenus chez ces malades sont très différents des chiffres habituels.

(25) Nous avons déjà publié les premiers résultats que nous ayons obtenus avec MM. J. TROISIER, M. POLONOVSKI et M.-F. JAYLE. *Bull. Ac. Méd.*, t. 123, n^{os} 11-12, p. 239.

TABLEAU II



Chez tout tuberculeux, quel que soit le type de sa lésion, le taux d'haptoglobine est élevé. Les valeurs se situent le plus souvent entre 2 et 4, dépassant souvent ce chiffre, atteignant 5, 6 ou même davantage. Cette mesure objective ainsi un *trouble humoral* qui semble *constant* au cours de la Tuberculose pulmonaire.

Mais il est variable selon les cas. Est-il donc plus ou moins important selon le type, l'étendue ou l'ancienneté des lésions ? Et tout d'abord, plus simplement, s'agit-il d'un trouble permanent ? Là encore, il nous a paru indispensable de vérifier, avant toute autre recherche, sa relative, fixité chez les tuberculeux, dont l'état demeure stationnaire au point de vue général et fonctionnel, par des dosages effectués à des dates plus ou moins rapprochées.

En évaluant, par exemple, à trois reprises, du 14 au 20 décembre 1938, chez un même malade (obs. 32), la teneur de son plasma en Haptoglobine, nous avons trouvé les indices suivants : 2,7, puis 2,3, puis 2,8.

Chez un autre (obs. 75), les chiffres trouvés sont de 4,2 le 28 novembre et de 3,8 le 21 décembre 1938. L'indice chez M. P. (obs. 21) est de 3,4 le 24 novembre, de 3,4 encore le 13 décembre; celui de M. C. (obs. 65), de 2,9 le 20 avril, est de 3,2 le 24 avril.

Ces faibles écarts donnent une idée des limites entre lesquelles les indices oscillent, lorsque l'état est stationnaire.

Cette *fixité* suffit pour attribuer aux amplitudes plus grandes une toute autre signification.

Nous rapportons, en effet, quelques observations au cours desquelles l'état d'un malade s'étant très nettement modifié dans un sens ou dans l'autre, nous avons pu suivre à plusieurs reprises la teneur du plasma en Haptoglobine.

Ainsi l'observation 25 relate l'histoire d'un jeune homme de 17 ans, entré pour une lobite supérieure droite excavée, unilatérale. Le début clinique était tout récent, il toussait un peu et se sentait fatigué, mais la température était normale, il n'avait pas encore maigri.

L'indice H.G., à son entrée, était de 1,9.

Quinze jours plus tard, la température s'élève brutalement à 40°, oscillante, une infiltration périhilaire gauche est apparue.

Mesuré le 21 décembre : H.G. = 4.

Le pneumothorax droit ayant échoué et les lésions s'étendant à gauche, on tente de ce côté un pneumothorax. Décollement total, la température baisse, mais reste en plateau à 38°. Le 3 février apparaît une réaction liquidienne.

Mesuré une nouvelle fois le 28 février : HG = 5,7.

Le malade est emmené par sa famille et envoyé en sanatorium.

Ainsi la teneur du plasma en haptoglobine n'aurait nullement permis de porter un pronostic à l'entrée du malade, mais la poussée évolutive a marqué son retentissement humoral que l'on a pu suivre par des mesures successives.

L'évolution a été plus heureuse dans l'observation 31. C'est un sujet de 18 ans, qui présente une tuberculose excavée du côté droit, ayant débuté brutalement sous une apparence pseudo pneumonique, et une laryngite ulcéreuse. Très pâle, il a perdu depuis un mois 9 kilogs. sa température est à 39°.

A son entrée, le 14 décembre, l'indice d'haptoglobine atteint le chiffre très élevé de 6,1, mais, 3 jours plus tard, on obtient, par un pneumothorax thérapeutique, un décollement total. La température tombe et revient, fin décembre, à 37°5. Il a pourtant continué à maigrir, mais le chiffre de l'activateur est tombé à 4,4 le 9 janvier.

L'amélioration continue, le malade reprend du poids, sa température est revenue à 37 et, pour la première fois, l'homogénéisation est négative.

Le 28 février : $HG = 2,7$.

On assiste cette fois à l'amélioration, sous l'influence d'un pneumothorax efficace, d'une tuberculose très évolutive. Le taux de l'Haptoglobine a suivi cette amélioration.

Dans un autre cas (obs. 41), c'est l'incident d'un épanchement pleural compliquant un pneumothorax. L'apparition de liquide a, d'ailleurs, dans ce cas, entraîné une poussée de température, de l'anorexie et de l'amaigrissement. L'indice, qui était à l'entrée : $HG = 1,5$, est monté brutalement, à 6,7.

Dans l'observation 57, on observe, à la suite d'une cure déclive, une amélioration de l'état général se traduisant par

une augmentation de poids de 2 kilogs. L'indice, en même temps, est tombé de 3,8 à 2,7.

M. K. (obs. 32) a une tuberculose pulmonaire bilatérale. C'est, d'ailleurs, semble-t-il, un cas de contagion conjugale authentique, car sa femme crache des bacilles et a contaminé déjà deux premiers maris qui sont morts de tuberculose pulmonaire. Le taux d'haptoglobine est d'abord fixe, mesuré à trois reprises en décembre : HG — 2.7, puis 2.3, puis 2.8. En janvier l'indice monte à 4,7. Le malade est mort le 22 février.

Ces observations nous permettent de dire que *la teneur du plasma en Haptoglobine semble suivre régulièrement les fluctuations évolutives de la maladie.*

Ce trouble humoral étant constant, variable avec l'évolution des lésions, mais relativement fixe lorsque l'état reste stationnaire, quelle valeur peut avoir, dans ce cas, son *degré* même ? Sans chercher à établir d'emblée une échelle de gravité sur les chiffres eux-mêmes, nous avons préféré grouper d'abord, parmi nos malades, ceux qui semblaient cliniquement les plus comparables pour étudier le niveau de l'indice d'haptoglobinémie dans chacune de ces catégories.

Nous avons tout d'abord réuni tous les malades qui présentaient la lésion initiale la plus courante, une tuberculose excavée unilatérale, bien isolée dans un lobe supérieur, apyrétique, éminemment justiciable d'un pneumothorax qui fut d'ailleurs réalisé ultérieurement dans tous ces cas. C'est avant l'institution de ce pneumothorax que nous avons procédé à un dosage de l'haptoglobine. Nous éliminions ainsi les cas polymorphes de tuberculose bilatérale ou ancienne, les infiltrations diffuses d'un poumon et les lobites. Les chiffres obtenus sont représentés dans la 2^e colonne du tableau III.

Si l'on se reporte au tableau d'ensemble sur lequel figurent les indices relatifs à tous les tuberculeux étudiés on constate que les chiffres sont ici infiniment moins étalés et ne

TABLEAU III

	Sujets normaux	Tuberculose unilatérale d'un sommet	Tuberculose unilatérale étendue	Lobites	Tuberculoses anciennes	Tuberculoses aiguës
6					•	
5						
4						
3						
2						
1						
7						
8						
9						
0						•
1						
2						
3						
4						
5					•	
6						
7						
8				•		
9					•	
0						•
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						

varient plus de 1,5 à 7,6, mais seulement de 1,5 à 3,6. Et, pour 9 de ces malades sur 11, les chiffres oscillent seulement entre 1,9 et 2,9, soit entre 2 et 3.

D'autre part, 3 de nos malades présentaient une tuberculose également récente et unilatérale, mais étendue à tout un poumon. Les chiffres constatés avant le pneumothorax furent : 3,8 (obs. 37), 4,2 (obs. 38), 3,8 (obs. 48). Nous les avons figurés sur la 3^e colonne du tableau III. Ils sont également comparables.

Deux malades se ressemblaient par une même lésion de lobite vraie, plus ancienne, déjà collabée. Les valeurs étaient de 5,9 (obs. 24), de 4,7 (obs. 54). (4^e colonne.)

Dans un quatrième groupe figurent 5 malades, atteints d'une tuberculose pulmonaire déjà ancienne, qui crachaient en abondance. C'est d'abord le cas de l'observation 23, qui concerne des lésions bilatérales excavant les deux poumons, avec expectoration bacillifère très abondante (HG = 4,9). C'est aussi celui de M. T. (obs. 36), qui a une tuberculose bilatérale fibrocaséuse fébrile (HG = 6,1).

Les observations 45 et 47 concernent des cas bien différents. Ce sont là encore des tuberculoses anciennes, mais au lieu de lésions bilatérales, il s'agit d'un évidement du sommet; ce qui les rapproche des deux précédents, c'est une expectoration toujours abondante et constamment bacillifère. Les chiffres respectifs sont également très élevés, de 4,7 et de 5,7.

Enfin l'observation 50 concerne un malade atteint d'énormes et multiples cavités gauches datant de 10 ans, venu pour une thoracoplastie. HG = 7,6.

Les chiffres donc, dans ces différents cas (5^e colonne) sont tous très élevés, même quand il s'agit de malades apyrétiques, de poids stationnaire, supportant leurs lésions depuis parfois de nombreuses années, et qui sont essentiellement des suppurants chroniques.

Nous avons observé deux cas de tuberculose aiguë d'extrême gravité; l'un présentait une granulie (obs. 30) : $HG = 1,7$. L'autre avait une pneumonie caséeuse (obs. 67) : $HG = 5,9$. Les indices étaient très élevés (6^e colonne).

Et nous insisterons, pour finir, sur la haute teneur en activateur constatée dans le seul cas de primo-infection récente que nous avons étudié (obs. 46), primo-infection ayant évolué rapidement vers l'excavation du foyer, $HG = 6,8$.

Tels sont les chiffres obtenus au cours de la tuberculose du poumon. Nous avons eu, naturellement, l'occasion d'observer d'autres manifestations tuberculeuses, mais en trop petit nombre pour pouvoir en tirer des conclusions précises. Nous n'avons que 3 observations de pleurésie sérofibrineuse : l'indice était de 1,7 (obs. 73); de 3,2 (obs. 87) et de 4 (obs. 131) (26); une observation de péritonite tuberculeuse : l'indice était de 3 (obs. 112); et une observation d'hydarthrose tuberculeuse (obs. 152) : $HG = 6,4$.

Nous nous bornerons donc à noter que, dans la tuberculose des séreuses, comme dans la tuberculose pulmonaire, l'indice d'haptoglobulinémie est toujours élevé.

L'étude de l'haptoglobine chez les tuberculeux nous paraît justifier, dès maintenant, quelques conclusions. Quelle valeur peut-on attribuer à ses modifications ? Il est bien évident qu'il s'agit là d'un symptôme d'ordre général et nous le retrouverons effectivement dans toutes les infections, mais ce test biologique, s'il n'est pas spécifique, nous paraît très *sensible*.

1° D'abord l'élévation du taux de l'haptoglobine a été constante chez tous nos malades. Une notion ressort très net-

(26) Nous avons suivi cette dernière malade et vu l'haptoglobulinémie baisser lors de l'évolution de sa pleurésie. Nous l'étudierons plus loin. Cf Chapitre VIII.

tement des tableaux précédents : les chiffres appartenant aux tuberculeux ne chevauchent pas ceux des sujets sains, malgré le voisinage de certains d'entre eux. Nous ne cherchons pas à établir dans l'échelle de ces chiffres une démarcation très nette qui n'existe vraisemblablement pas dans la réalité, mais jamais encore nous n'avons trouvé chez un tuberculeux avéré, ayant à un moment donné craché des bacilles, et en évolution, une teneur vraiment très faible en haptoglobine.

Nous n'affirmerons pas, sur l'étude de 62 tuberculeux, une constance absolue, mais certains de nos chiffres ont été mesurés très précocement. Si une étude ultérieure nous montre que ce test peut manquer, ce ne sera certainement qu'à titre exceptionnel. On pourrait évidemment en dire autant de symptômes comme la température et l'amaigrissement ; il est bien rare d'observer des tuberculoses n'entraînant à aucun moment de leur évolution de modification des courbes thermiques et pondérales, mais celles-ci peuvent être transitoires. Dans certaines formes simples traitées précocement, très vite l'amaigrissement peut cesser, la température revenir à la normale. Dans ces cas nous l'avons vu, le chiffre de l'Haptoglobulinémie baisse lui aussi, mais il reste pathologique. Il est donc intéressant, quand ce ne serait qu'au point de vue théorique, de pouvoir ainsi, par cette mesure, objectiver un trouble humoral qui, lui, va rester constant pendant toute l'évolution de la tuberculose pulmonaire.

Au point de vue pratique d'ailleurs, ce fait peut trouver son application et l'indice d'haptoglobulinémie peut être, à l'occasion, un signe d'orientation, un chiffre élevé trouvé par hasard conduisant à une exploration clinique attentive.

Si nous n'avons encore jamais trouvé de chiffre vraiment normal au cours de la Tuberculose, nous n'avons jamais non plus trouvé un chiffre nettement élevé à un sujet apparemment sain sans en trouver finalement la raison. A deux reprises, un chiffre anormal nous a conduit à un examen clinique qui devait révéler une manifestation tuberculeuse.

Recherchant ainsi (obs. 191) les chiffres normaux de l'Haptoglobine par des dosages systématiques chez des sujets apparemment sains, nous avons eu, une fois, la pénible surprise de trouver le chiffre anormal de 2,6 puis, 8 jours plus tard, de 2,8 et nous avons alors dû conseiller un examen clinique et radiologique, car aucune infection banale ne pouvait l'expliquer. Une lésion encore limitée, mais bacillifère, fut constatée au sommet droit.

Une autre fois (obs. 190) nous avons trouvé le chiffre un peu élevé de 1,7 à un sujet qui, ayant maigri il y a 2 mois, n'avait pas repris son poids antérieur. Il ne présentait par ailleurs aucun symptôme clinique, mais une cutiréaction phlycténulaire et une radiographie montrant un foyer de primo-infection en voie de résorption nous donnèrent le diagnostic.

Ces cas de dépistage d'une manifestation tuberculeuse sont évidemment occasionnels. En revanche, il serait certainement intéressant et facile de pratiquer cette recherche systématique chez des malades cliniquement et radiologiquement guéris de tuberculose pulmonaire. Nous n'en avons pas encore eu l'occasion.

2° La sensibilité de ce test biologique, nous l'avons retrouvée dans son étude évolutive. Par des mesures successives chez certains malades, nous avons vu la teneur du plasma en Haptoglobine suivre très exactement l'évolution de la tuberculose pulmonaire dans un sens ou dans l'autre et en marquer les incidents. Nous n'y reviendrons pas.

3° Mais le degré de ce trouble humoral est-il en rapport avec le type, l'étendue, la gravité même des lésions ? Nous ne voulons pas attribuer aux teneurs plasmatiques en haptoglobine des tuberculeux pulmonaires une valeur pronostique. Notre but est seulement d'en rechercher la signification. Il est assez surprenant de trouver cet indice très élevé et comparable dans une tuberculose aiguë et dans des cas de tuber-

culose apyrétique ancienne, bien tolérée, mais s'accompagnant d'une suppuration bacillifère persistante.

S'il est relativement permis d'attribuer un coefficient de gravité à une tuberculose qui vient de débiter et dont la première poussée évolutive est déjà calmée, il devient impossible, chez un tuberculeux dont la lésion est ancienne, suppurante ou étendue, de savoir quel retentissement elle peut avoir sur l'organisme et les troubles qu'elle entretient chez un sujet.

C'est pourquoi, sans doute, les chiffres les plus bas répondront avec une certaine constance à des lésions récentes et simples, tandis que les chiffres élevés peuvent être le fait d'une tuberculose très évolutive, aussi bien que d'une lésion isolée suppurante, mais parfaitement tolérée depuis longtemps.

CHAPITRE III

LES SUPPURATIONS, EN PARTICULIER BRONCHOPULMONAIRES

Si le taux de l'haptoglobine, au début d'une tuberculose pulmonaire, semble fonction de *l'étendue et de l'évolutivité* des lésions, les chiffres obtenus, lorsque la maladie est ancienne, deviennent, on l'a vu, d'interprétation plus difficile.

Certaines lésions fibrocaséuses très étendues peuvent ne donner que des augmentations modérées. D'autres s'accompagnent de taux considérables et il en est de même pour certaines cavernes, même limitées et bien tolérées. La haute teneur plasmatique en haptoglobine semble, alors, surtout liée à l'abondance de l'expectoration persistante et bacillifère plus qu'à l'étendue des lésions, somme toute en rapports avec l'importance de la *suppuration*. La surinfection joue-t-elle un rôle ? Nous n'oserions le dire. Le fait est qu'en pareil cas l'expectoration est, plus qu'ailleurs, profuse et purulente. Nous avons naturellement recherché les modifications de l'haptoglobine au cours des suppurations non tuberculeuses, abcès du poulmon, dilatations des bronches, pyélonéphrite, ostéomyélite, infection urinaire, anthrax.

Dans les 9 observations de suppurations bronchopulmonaires que nous avons recueillies, le taux de l'haptoglobine

plasmatique a toujours été élevé. Les chiffres s'échelonnent de 2 à 8. Ainsi se trouvait confirmée la notion que nous croyons certaine de la constance absolue de ce test humoral au cours des inflammations de quelque nature qu'elles soient.

Mais c'est l'étude analytique de ces observations qui nous paraît surtout intéressante.

Deux observations (obs. 78 et 83) concernent des malades atteints de dilatations des bronches déjà anciennes, consécutives à un abcès pulmonaire, entrés à l'hôpital pour une poussée s'accompagnant d'une recrudescence de l'expectoration et d'une élévation de la température. Le cas de l'obs. 83, en particulier, est celui d'un ancien abcès fétide avec broncheectasie. Les rechutes sont fréquentes, au nombre de 7 depuis 1936, marquées par des poussées fébriles, une reprise de l'expectoration, parfois des hémoptysies.

Les chiffres trouvés ont été respectivement :

Obs. 78 : HG = 2,7 puis 2,9.

Obs. 83 : HG = 2,5.

Chez deux malades atteints également de dilatation des bronches, la prise de sang a été faite, au contraire, en dehors des poussées. Il s'agit cette fois de broncheectasies dont le seul symptôme clinique actuel est une expectoration persistante de 15 à 20 grammes chaque jour, non fétide, chez des malades apyrétiques, de poids stationnaire.

Les chiffres sont nettement inférieurs aux précédents et d'ailleurs comparables l'un à l'autre :

Obs. 137 : HG = 1,9.

Obs. 68 : HG = 1,7.

L'observation 104, cette fois, est celle d'une rechute d'abcès vrai, 6 mois après la guérison apparente du premier, et au même endroit. La prise de sang a été faite tout au début

de l'évolution; il y a 8 jours seulement que la malade a brusquement ressenti une douleur à la base droite, en même temps que la température montait à 40°. L'haleine est fétide, mais l'expectoration, encore peu abondante, est d'odeur fade.

HG = 5,1.

L'observation 127 est celle d'un abcès du poumon de la base gauche, récent lui aussi, puisque le début clinique date de 3 semaines. La température est encore élevée. Le malade est pâle, il maigrit. Il crache encore abondamment.

HG = 5,1.

L'abcès pulmonaire de M. A. (obs. 138) est, au contraire, plus ancien. Il date de quatre mois, excavant le sommet droit. Il est apyrétique.

HG = 3,4.

Les deux dernières observations concernent des abcès putrides.

M. M. (obs. 82) a fait un abcès fétide d'emblée à la suite d'une amygdalectomie. Il date de 2 mois. L'état général est très touché, la température est élevée et irrégulière, les sueurs abondantes; très pâle, le malade continue à maigrir.

HG = 6,3.

L'observation 81 relate enfin l'histoire d'une véritable gangrène pulmonaire qui devait emporter le malade trois jours plus tard, l'évolution n'ayant pas, au total, dépassé trois semaines.

HG = 7,6.

Il suffit de confronter ces chiffres avec les observations cliniques pour constater qu'on trouve là, esquissée, une *véri-table échelle*, où s'inscrivent les indices d'haptoglobulinémie, *en rapport avec le type de la suppuration*, et nous les avons réunis sur un tableau.

TABLEAU IV

	Bronchectasie en dehors des poussées	Bronchectasie en période de poussée inflammatoire	Abcès recent à la phase aiguë	Abcès après la phase aiguë	Abcès fétide
5					1
4					
3					
2					
1					
7					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					1
1					
6					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2			1	1	
1			1	1	
6					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
4					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
3					
9					
8					
7		1			
6		1			
5					
4					
3					
2					
1					
2	1				
9	1				
8	1				
7	1				
6	1				
5	1				
4	1				
3	1				
2	1				
1	1				
9	1				
8	1				
7	1				
6	1				
5	1				
4	1				
3	1				
2	1				
1	1				
0	1				

De 1,7 et 1,9 pour les bronchectasies chroniques, les chiffres montent à 2,5, 2,7 et 2,9 chez deux autres bronchectasiques au moment d'une poussée marquée par une élévation de la température et une augmentation de l'expectoration.

Dans les cas d'abcès pulmonaires simples, l'indice était de 5,1 chez deux malades atteints d'un abcès récent à la phase fébrile, évolutive. Il tombait à 3,4 chez un autre sujet dont l'abcès datait déjà de 4 mois.

Enfin le taux atteint les chiffres considérables de 6,3 dans un cas d'abcès putride et même de 7,6 pour une gangrène pulmonaire.

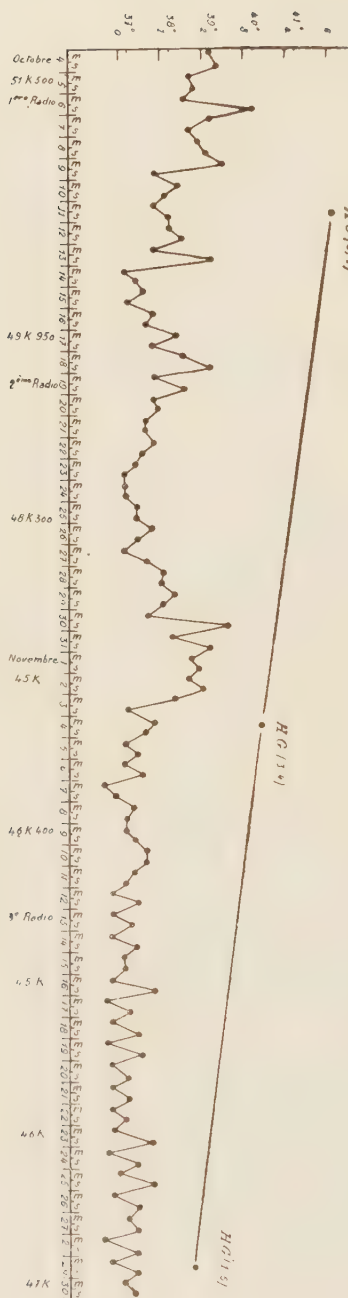
On peut aussi envisager, d'après ces chiffres, le trouble humoral qu'entraîne un abcès pulmonaire *au cours de son évolution*. Il semble que le taux d'haptoglobine soit d'abord très élevé, autour de 7 dans les abcès putrides, de 5 dans les abcès simples. Puis, lorsque la température tombe, que l'amaigrissement s'arrête, le chiffre tombe à 3 ou 4. Ultérieurement, le retour de ce test humoral à la normale dépend évidemment de l'évolution.

Dans les cas malheureusement habituels où l'abcès du poumon, n'ayant pas guéri spontanément, devient rapidement, en l'absence d'une intervention chirurgicale, un abcès bronchectasiant, il laissera, à titre définitif, une suppuration torpide, liée à une dilatation des bronches. Celle-ci entraîne une élévation modérée de l'activateur plasmatique; les chiffres restent aux environs de 2, mais monteront à 2,5 ou 3 au moment de ces poussées fréquentes qui marquent l'évolution de la bronchectasie.

Nous avons d'ailleurs pu vérifier la régression du trouble humoral, non plus par la confrontation de plusieurs chiffres obtenus chez des malades différents, mais *en suivant un malade*.

(L'obs. 127) : Entré avec un abcès de la base gauche tout récent, il avait, en pleine période évolutive fébrile, une HIG de 5,1 (le 11 octobre).

Fig. 3



Un mois plus tard, la température est encore irrégulière, le malade maigrit toujours, l'image radiologique ne s'est pas modifiée. Déjà pourtant, l'haptoglobine a baissé : le 5 novembre : $HG = 3,4$.

Une cure de drainage de posture est instituée, comprise et bien suivie par le malade. La température revient à 37°, la dyspnée disparaît, le malade reprend du poids.

Le 30 novembre : $HG = 1,75$.

Une nouvelle radiographie montre, le 5 décembre, un nettoyage presque absolu du poumon (fig. 3).

Nous terminerons ce chapitre par quelques chiffres obtenus au cours de suppurations diverses :

Chez un malade atteint de pyélonéphrite : $HG = 3,2$ (obs. 106); chez une femme ayant une ostéomyélite chronique fistulisée à la peau : $HG = 3,2$ (obs. 124); au cours d'une infection urinaire à Friedlander (obs. 145) : $HG = 4,2$; enfin chez une jeune fille qui avait un anthrax de la joue : $HG = 2,7$ (obs. 193).

Ces derniers chiffres permettent seulement de confirmer le caractère général de l'élévation du taux de l'haptoglobine dans toute inflammation suppurative, quelle qu'elle soit.

CHAPITRE IV

LES CANCERS

Quelle peut être la signification de cette élévation pathologique du taux de l'haptoglobine ? C'est un trouble humoral constant de la maladie tuberculeuse et des suppurations de toute nature; il est d'autant plus marqué que l'infection est plus aiguë, et ses variations sont parallèles à l'évolution clinique. Mais à quoi répond-il ? Est-ce vraiment un indice de l'infection proprement dite ? Il peut s'agir aussi d'un phénomène d'ordre général, lié par exemple à un trouble du métabolisme protéique, retentissement naturel d'une affection grave. Ces malades sont souvent des fébricitants, ils maigrissent.

Déjà, en confrontant les chiffres aux résultats de l'observation clinique, on peut noter l'absence de parallélisme entre l'élévation du taux de l'haptoglobine et les troubles de l'état général, l'amaigrissement en particulier. Le cancer est une maladie essentiellement cachectisante, mais où l'élément infectieux est très variable, indépendant de la cachexie néoplasique. Son étude pouvait nous donner des éclaircissements. Nous avons dosé à plusieurs reprises l'haptoglobulinémie chez 15 malades atteints de cancers de divers types.

Les chiffres trouvés dans le cancer du poulmon ont tous été très élevés, mais dans des proportions variables selon les cas.

Ainsi M. D. (observation 77) est atteint d'un cancer du poulmon évoluant depuis déjà dix mois, réalisant actuellement un bloc de tout le lobe supérieur gauche qui comprime le plexus cervical, entraînant des troubles radiculaires du membre supérieur gauche ainsi qu'un syndrome de CLAUDE-BERNARD-HORNER. Il a 38° de température, maigrit; il devait mourir quinze jours plus tard. Son indice, de 7.2 est considérablement élevé.

M. D. (observation 79) a un cancer du poulmon dont les premières manifestations cliniques, plus récentes, datent de quatre mois. Il est apyrétique et ne maigrit pas. Son indice, moins frappant, est encore très pathologique : de 2.5.

M. B. (observation 80) est atteint d'une pneumopathie qui, cliniquement et radiologiquement, fait penser à un processus néoplasique. Fébrile, il maigrit; son indice, très élevé, est de 5.3.

Enfin M. G. (observation 109) a un cancer du poulmon droit dont il devait mourir 2 mois plus tard. HG = 6.8.

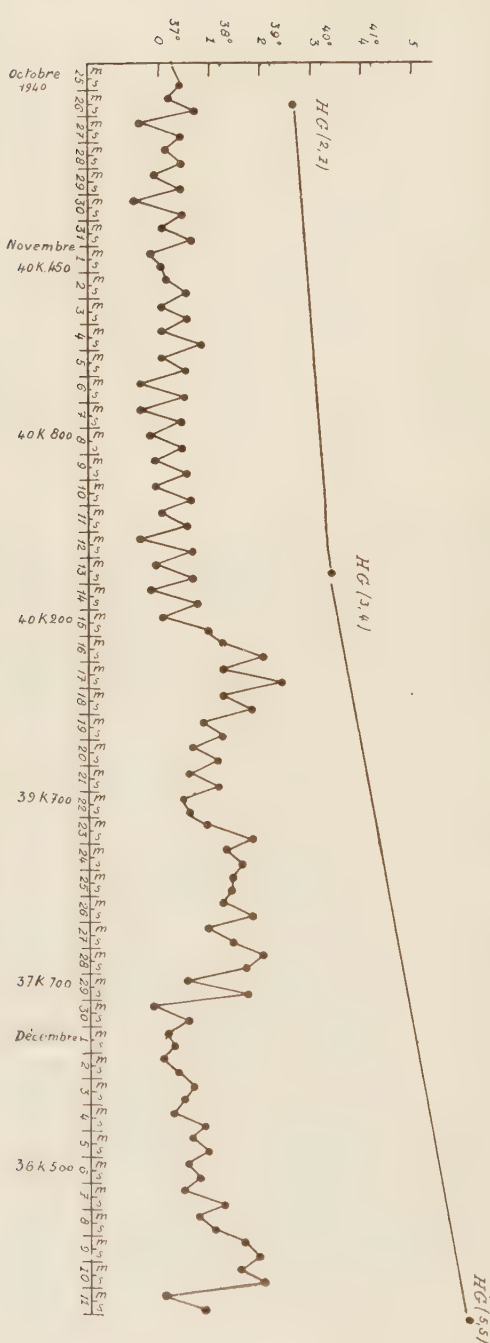
Tout ce qu'on peut dire de ces quelques chiffres, c'est qu'ils sont tous franchement pathologiques. Ils sont assez différents d'un malade à l'autre, mais les observations cliniques ne sont guère superposables non plus. L'étendu même du cancer était variable, mais peut-être n'est-ce pas là le facteur le plus important. Notons que, dans la plupart de ces observations, il s'agissait de cancers parvenus à la dernière période de leur évolution. Deux malades étaient fébriles. Dans la plupart des cas, la leucocytose sanguine était très importante : 20.000 leucocytes dans l'observation 77, 17.000 dans l'observation 79, 9.200 dans l'observation 80, avec une proportion de 80 % de polynucléaires, et 12.400 dans l'observation 109 dont 94 % de polynucléaires.

Les deux observations suivantes, concernant des cancers du sein, nous paraissent surtout intéressantes, au contraire, par leur analogie. Il s'agit en effet de deux vieilles femmes, âgées respectivement de 73 et de 72 ans, opérées toutes les deux d'un cancer du sein, deux ans auparavant, entrées dans le service pour des douleurs thoraciques diffuses du côté opéré, sans qu'on ait d'ailleurs trouvé chez elles de métastases pulmonaires. Elles avaient les indices respectifs de 2,9 (observation 108) et de 3,2 et 3 (observation 118). Il nous a paru curieux de retrouver dans des cas cliniques comparables observés l'un en mai 1939, l'autre en octobre 1940, des chiffres presque identiques.

Nous avons recueilli cinq observations de cancers digestifs. C'est d'abord le cas d'un cancer œsophagien vraisemblable (observation 140) qui s'est naturellement manifesté très précocement par une dysphagie progressive dont le début ne remonte pas à plus de deux mois. On trouve à l'examen radiologique une image lacunaire encore limitée. L'indice est pathologique, mais peu : 1,9. Notons que le malade n'est pas anémié (1.500.000 hématies), ne maigrit pas, est apyrétique. Il n'a que 10.000 globules blancs par mm^3 , dont 70 % de polynucléaires. Sa vitesse de sédimentation est normale (6 mm en 1 heure par la méthode de WESTERGREEN). Et, un mois plus tard, après quelques séances de radiothérapie, le malade a repris un kilog, sa sédimentation reste normale, la leucocytose est tombée à 3.400 par mm^3 avec une proportion de 65 % de polynucléaires. Son indice a également baissé : 1,3.

Dans les quatre observations suivantes, les chiffres sont, en revanche, très élevés. Il s'agit, dans l'observation 189, d'un cancer de l'estomac. L'examen gastroscopique pratiqué par M. le Dr MOUTIER révèle une infiltration totale de l'estomac. HG = 2,7. (Leucocytose sanguine de 6.800 dont 77 % de polynucléaires.) L'observation 194 concerne également un cancer de l'estomac. On trouve, à l'intervention, un cancer déjà très

Fig. 4



étendu dont les adénopathies remontent jusqu'à la crosse de la coronaire. Il a 14.000 leucocytes par mm^3 dont 77 % de polynucléaires. Son indice est très élevé : $\text{HG} = 6,2$.

Enfin M. D. (observation 151) présente, au maximum, le syndrome cachectique du cancer. Ayant en effet un cancer sténosant du grêle qui se traduit cliniquement par un syndrome de KÖNIG typique, il a perdu 15 kilos en 3 mois, mais il est apyrétique. La leucocytose est normale : 7.800 leucocytes dont 70 % d polynucléaires. $\text{HG} = 3,4$.

Il est difficile d'interpréter ces variations de l'indice par la simple comparaison d'observations différentes. On a seulement l'impression comme pour les cancers du poumon, que les chiffres les plus élevés s'observent lorsque le cancer est déjà ancien, que la fièvre s'allume et que la leucocytose est élevée.

L'influence de ces facteurs surajoutés paraît plus nette dans l'observation suivante, car on peut y suivre, sur trois dosages successifs, l'évolution d'un cancer d'abord apyrétique, puis brusquement fébrile.

Mme J. (obs. 147) est en effet atteinte d'un cancer du pylore dont les manifestations cliniques, caractéristiques d'une sténose organique, s'aggravent depuis un an et demi. On trouve déjà des métastases hépatiques, interdisant toute intervention. Le poids reste pourtant stationnaire et la température normale jusqu'au 15 novembre. Le 26 octobre : $HG = 2,7$ et le 13 novembre : $HG = 3,4$. Le 15 novembre, brusquement, la température monte à 39° , reste oscillante à partir de cette date, et la malade maigrit rapidement. Le 11 décembre, l'indice est monté à 5,5 (fig. 4).

En contraste absolu avec tous ces résultats, nous avons trouvé un indice non seulement normal, mais même faible : $HG = 0,2$, à un cancer de la tête du pancréas (observation 133) qui devait entraîner la mort quinze jours plus tard. Le cas était d'ailleurs déroutant, car l'évolution, qui fut très rapide, n'entraîna aucun amaigrissement ni aucune élévation thermique. Nous devons signaler que si l'apparence macroscopique était celle d'un cancer, le diagnostic n'a pas eu la confirmation d'un examen histologique. Nous avons fait, pour l'expliquer, une autre hypothèse, celle d'une inhibition, par les pigments ou surtout les sels biliaires, du pouvoir coperoxydasique de l'Haptoglobine. Elle fut controuvée par une expérience *in vitro*. L'insuffisance hépatique est-elle en cause, car, nous le verrons, les chiffres d'haptoglobine sont bas dans les cirrhoses hépatiques ? A vrai dire, nous n'en savons rien. Nous noterons seulement le fait.

C'est, au contraire, chez des malades atteintes de cancers de l'utérus, toujours très infectés, que nous avons trouvé les chiffres les plus régulièrement élevés.

Dans l'observation 131, il s'agissait d'une métastase utérine d'un cancer de l'ovaire, comme le vérifia l'autopsie. La malade était entrée pour un œdème éléphantiasique de la moitié inférieure du corps, dont l'origine ne semblait guère douteuse, car elle avait été opérée six mois auparavant pour un prétendu kyste de l'ovaire et avait eu ensuite plusieurs séances de radiumthérapie sur l'autre ovaire. A deux reprises, le 14 octobre et le 31 octobre, 10 jours avant la mort, on trouvait : $HG = 4$.

Mme B. (observation 117) a un cancer utérin traité il y a un an par radiumthérapie et qui infiltre maintenant le vagin et la cloison rectovaginale, entraînant des douleurs, des pertes fétides, une anémie à 3.000.000 de globules rouges. A deux reprises, on lui trouve le chiffre élevé de : $HG = 4,6$.

Le cas de Mme L. (observation 122) est très comparable. Il s'agit d'un cancer utérin, vu trop tard lui aussi, et traité par la radiumthérapie il y a 8 mois, qui infiltre maintenant le vagin et entraîne une incontinence vésicale absolue. L'anémie est plus importante encore (1.500.000 globules rouges) et l'amaigrissement extraordinaire. Elle a perdu en un mois 10 kilogs. L'indice d'haptoglobine, qui était de 5,9 à l'entrée, est encore monté, un mois plus tard, à 6,8.

L'insuffisance des cas étudiés nous interdit des conclusions formelles, étant donné la variabilité des types de cancers, le stade différent de leur évolution, leur degré variable aussi d'infection. Les seules notions qui nous paraissent se dégager de ces quelques observations sont les suivantes : l'indice d'haptoglobinémie n'est sans doute pas très élevé dès le début de l'évolution du cancer ; il augmente certainement moins vite qu'au cours d'une infection comme la tuberculose pulmonaire ou une suppuration bronchopulmonaire. En comparant divers cas ou en suivant le même malade, on constate que les chiffres montent en même temps qu'évolue la tumeur

malique, surtout lorsque celle-ci va entraîner une altération profonde de l'état général, une anémie très accentuée, un amaigrissement considérable, lorsque la fièvre s'allume et que la leucémotose et la polymyélose augmentent. Les chiffres trouvés sont alors toujours très élevés et paraissent en rapport avec ces différents facteurs.

CHAPITRE V

CIRRHOSES HEPATIQUES

Quels sont les taux de l'haptoglobine au cours des cirrhoses hépatiques ? La dénutrition, la cachexie y sont souvent des plus accusées. Mais nous entrons là dans le domaine d'une maladie franchement toxique où l'infection ne semble jouer qu'un rôle très secondaire. Nous en avons recueilli six observations. Dans tous les cas, les chiffres d'haptoglobine étaient à peu près normaux.

Mme M. (obs. 88) a une cirrhose hypertrophique sans ascite. La réaction de BORDET-WASSERMANN était positive, mais l'hépatomégalie, de type lisse, devait s'avérer peu sensible à l'action du traitement. $HG = 0,6$.

Dans l'obs. 135, il s'agit également d'une cirrhose hypertrophique avec une très petite ascite et une réaction de BORDET-WASSERMANN positive. $HG = 0,7$.

Les trois observations suivantes concernent, au contraire, des cirrhoses alcooliques hypertrophiques ascitiques.

Dans l'observation 89, il s'agit d'une cirrhose hypertrophique ascitique. $HG = 1,7$. Le seul point à noter est l'existence d'une température un peu élevée, à 38° .

Le cas de Mme B. (obs. 129) est comparable en ce sens

que, là encore, il s'agit d'une cirrhose alcoolique hypertrophique avec ascite. Celle-ci pourtant, après plusieurs ponctions successives, a cessé enfin d'augmenter et commence même à se résorber. $HG = 1,3$.

M. C. (observation 188) a, lui aussi, une cirrhose hypertrophique alcoolique avec une énorme ascite. $HG = 1,2$.

La dernière observation (93) est celle d'une cirrhose éthylique très grave. L'anorexie est absolue, la température élevée. La prise de sang, faite cinq jours avant la mort, donne : $HG = 0,6$.

Ainsi, quelle qu'en soit la cause vraisemblable, les cirrhoses hypertrophiques ne semblent pas entraîner de modifications importantes de l'haptoglobinémie. Il en était de même dans un cas d'intoxication éthylique avec polynévrite et subictère sans cirrhose du foie (obs. 139). HG était égal à 0,9, comparable donc aux chiffres précédents.

NEPHRITES CHRONIQUES

Au cours des néphrites chroniques, en même temps que monte progressivement le taux de l'urée sanguine, des troubles multiples apparaissent, liés à la rétention, dans l'organisme, de substances normalement éliminées par le rein. MM. BERRY et RATHERY, dans leur étude sur le sucre protéique, distinguent l'azotémie, manifestation immédiate de la lésion rénale elle-même, et le retentissement ultérieur complexe de ce défaut de fonctionnement rénal, aboutissant à un trouble du milieu intérieur et à cet état auquel on réserve justement le nom d'urémie. Le taux de l'haptoglobine semble ainsi s'élever à la fin de l'évolution d'une néphrite chronique azotémique, lorsqu'apparaissent les manifestations multiples de l'urémie. Nous n'en avons que deux observations.

M. H. (obs. 120) a une néphrite chronique avec cylindrurie granuleuse et des hématuries microscopiques. La tension artérielle, un peu élevée, est de 18-11 au Vaquez. Le taux de l'urée sanguine ne dépasse guère 1 gramme et le malade n'accuse d'ailleurs aucun trouble digestif ou nerveux. Son indice HG est de 1,9, puis 1,3, donc très peu élevé.

Dans l'observation 121. au contraire, il s'agit d'une néphrite chronique dans les derniers jours de son évolution. Le taux de l'urée sanguine atteint 4 grammes et le malade meurt 5 jours plus tard. Il avait un indice plus nettement élevé, de : $HG = 2.7$. Ce chiffre reste pourtant modéré et, sans conteste, hors de proportion avec l'état du malade. Ceci ne nous étonne pas car, on l'a vu à plusieurs reprises, l'haptoglobulinémie n'est pas en rapports directs avec le retentissement général plus ou moins marqué d'une maladie, mais plutôt avec le degré d'infection ou avec l'évolutivité des lésions.

Et nous n'avons pas été surpris lorsque nous avons pu observer, au contraire, une néphrite subaiguë, nettement infectieuse cette fois, de constater alors des chiffres beaucoup plus élevés et rapidement croissants.

M. R. (observation 116) est en effet atteint d'une néphrite subaiguë. Il a des hématuries microscopiques persistantes avec cylindrurie, une légère hypertension de 16-9 au Vaquez, un taux d'urée sanguine de 1 gramme et une première fois, le 8 octobre : $HG = 3.8$. Il est opéré dans le service du Dr LE MÉE le 12 octobre et, après une amygdaléctomie, revient dans le service. La T.A. a baissé à 12-6, l'urée est tombée à 0 gr. 38, mais l'examen urinaire montre la persistance des cylindres granuleux et des hématies et le 19 novembre : $HG = 1.1$.

On a le droit de penser, malgré le nombre encore restreint de ces observations, que le taux de l'haptoglobine est

peu modifié dans des maladies comme les cirrhoses hépatiques ou les néphrites chroniques, mais qu'on retrouve dans les processus évolutifs dont la néphrite subaiguë nous donne un exemple, une élévation importante de cet indice, et progressive en même temps qu'évolue la maladie.

CHAPITRE VI

LES RHUMATISMES

En mesurant l'indice d'haptoglobulinémie chez des malades atteintes de rhumatisme, nous avons constaté le fait suivant : les chiffres sont élevés dans tous les cas d'arthrites de type inflammatoire, qu'il s'agisse d'arthrites infectieuses proprement dites, de monoarthrites subaiguës, ou de polyarthrites évolutives. Ils sont normaux dans tous les cas d'arthropathies à localisation primitive ostéoarticulaire, de type anatomique dégénératif.

Voici nos observations :

Mme L., 62 ans (observation 94) souffre d'un rhumatisme infectieux polyarticulaire, qui frappe surtout les grosses articulations, ayant débuté aux extrémités des membres, d'abord symétrique, progressant par poussées de début brusque et marquées chaque fois par une élévation de la T°, des douleurs vives, un aspect inflammatoire, avec œdème, rougeur de la région. L'indice est très élevé : 7.2. Notons que la prise de sang fut faite en pleine poussée inflammatoire fébrile. La sédimentation, mesurée par la méthode de WESTERGREEN, était de 97 mms en 1 heure.

Mme G. (observation 96) a une arthrite aiguë du genou gauche. Son indice, élevé, est de 4,6.

Mme D. (observation 98) a une arthrite staphylococcique de la hanche plâtrée depuis 2 mois. Elle est actuellement apy-

rétique, mais la vitesse de sédimentation reste accélérée (50 mms en 1 heure). L'indice est de 4,4 le 13 juin et de 4,9 huit jours plus tard.

Mme E. (observation 100) qui présente un rhumatisme articulaire chronique de type infectieux est examinée en pleine poussée inflammatoire. Elle a un indice très élevé : 4.2.

Mme G. (observation 101) a un rhumatisme chronique déformant du type Charcot. Très ancien, évoluant depuis plus de 10 ans, il a progressé par poussées également inflammatoires, mais l'affection est actuellement stabilisée. Son indice, très stable lui aussi, est de 2.3 le 13 juin 1939 et de 2 le 18 novembre 1940, soit un an et demi plus tard.

Le cas de Mme G. (observation 102) est absolument superposable au précédent. $HG = 3.2$.

L'observation 130 concerne au contraire un cas typique de polyarthropathie progressive de type dégénératif, ayant débuté aux membres inférieurs, parfaitement symétrique, entraînant des douleurs et des dysesthésies à type de crampes, de fourmillements, surtout à la fatigue, ayant évolué très lentement sans donner lieu jamais à aucun phénomène inflammatoire. L'indice, cette fois, est normal à 1.3 puis à 1.

Il s'agit, dans l'observation 144, d'un pseudo-rumatisme infectieux récent, apparu au décours d'un épisode dysentérique et qui frappe les cou-de-pieds. L'indice, déjà pathologique, est de 1,6 puis, quinze jours plus tard, de 2,2.

Les observations 156, 157 et 184 ne sont que la répétition des observations 101 et 102; elles concernent des polyarthrites infectieuses progressives évoluant depuis maintenant plusieurs années. Les indices respectifs sont de 2,4 (observation 156), 3,3 (observation 157) et 1.8 (observation 184).

Il s'agit, au contraire, dans l'observation 186 d'une coxarthrie bilatérale. L'indice est parfaitement normal : $HG = 0.7$.

La dernière malade que nous avons observée est atteinte, au contraire, d'un rhumatisme chronique déformant, progressif, symétrique, des extrémités, ayant débuté par une

polyarthrite inflammatoire et une angine phlegmoneuse. Son état, maintenant, c'est-à-dire 10 ans plus tard, est stabilisé. L'indice reste élevé : 2,7 (observation 195).

Ces différentes observations méritent d'être classées. Nous mettrons à part le cas de rhumatisme pseudo-infectieux (indice 2,2) et nos deux observations de monoarthrites aiguës (indices respectifs de 4,6, observation 96) et de 4,4, puis 4,9 (observation 98). Il reste alors le grand groupe des polyarthrites. Six de nos observations concernent des cas de rhumatisme chronique progressif, généralisé, de type infectieux, mais déjà ancien, parvenus au stade de déformation. Les indices sont également comparables les uns aux autres : 2,3 (observation 101) ; 3,2 (observation 102) ; 2,4 (observation 156) ; 3,3 (observation 157) ; 1,8 (observation 184) et 2,7 (observation 195).

Dans deux autres observations du même type, l'indice a été mesuré alors que l'affection était à son début, et en pleine crise inflammatoire fébrile. L'indice était plus élevé encore à 4,2 (observation 100) et même à 7,2 (observation 94).

Enfin, en contraste absolu avec tous ces chiffres, nous rappellerons les indices parfaitement normaux de 1,3, puis 1 et de 0,7 obtenus respectivement dans un cas de polyarthropathie de type dégénératif et chez un malade ayant une coxarthrie bilatérale.

Nous avons résumé sur un tableau ces résultats.

Ces constatations peuvent être rapprochées de celles de MM. COSTE et FORESTIER (27) sur la sédimentation globulaire. La mesure de l'haptoglobulinémie donne dans le rhumatisme les mêmes résultats que l'étude de la vitesse de sédimentation globulaire, de la leucocytose sanguine et de la réaction à la résorcine de Vernes et permet en particulier la distinction

(27) COSTE et FORESTIER, Valeur pratique de la sédimentation globulaire au cours des rhumatismes chroniques, *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 27 mars 1931, p. 558.

TABLEAU V

	Sujets normaux	Polyarthropathies de type dégénératif	Polyarthrites progressives de type infectieux	Les mêmes en période de poussée inflammatoire	Monoarthrites aiguës
3					
2					
1				■	
7					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
6					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
5					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
4					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
4					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8					
7					
6					
5					
4					
3					
2					
1					
2					
9					
8</					

CHAPITRE VII

De plus en plus, l'Haptoglobine nous semblait donc être un test d'infection. Il était alors essentiel d'en vérifier le taux dans toute une série d'états non infectieux, puis de le suivre au cours de l'évolution des maladies infectieuses aiguës.

HERNIES

Nous avons pu doser l'Haptoglobine chez deux malades qu'on allait opérer de hernies inguinales congénitales. Les chiffres obtenus : 0,8 (observation 12) et 0,9 (observation 15) étaient absolument normaux.

TRAUMATISMES

Il en est de même des indices obtenus dans un cas de luxation de l'épaule : 0,2 (observation 13) et chez un sujet ayant une fracture de côtes : 1,1 (observation 14).

CARDIOPATHIES

En pathologie médicale également, l'étude des cardiopathies pouvait nous offrir des malades chez lesquels l'infection, si elle existe, est éteinte, et la lésion définitive.

Mme B. (observation 97), entrée dans le service pour une hémoptysie, avait une maladie mitrale. L'indice, de 1,1 est normal. (Le même jour, dans le lit voisin, Mme B. (observation 72) entraînait également pour une hémoptysie, mais d'origine tuberculeuse. L'indice, très élevé, était de 3.)

M. C. a une polyglobulie de 7 millions de globules rouges, consécutive à une splénectomie. Son indice est également normal : 0,8 (obs. 119).

Mme R. (observation 123) présente un rétrécissement mitral qui s'est compliqué, il y a deux ans, d'une hémiplegie droite. HG = 0,8.

AFFECTIONS NEUROLOGIQUES D'ORIGINE VASCULAIRE OU TOXIQUE

Les affections du système nerveux que nous avons rencontrées étaient d'origine vasculaire ou toxique. C'est le cas de l'hémiplegie de Mme R. (observation 123) atteinte d'un rétrécissement mitral : HG = 0,8 et de deux polynévrites éthyliques dont les chiffres respectifs étaient de 0,8 (observation 115) et de 0,9 (observation 139). Les indices étaient donc parfaitement normaux. On peut y ajouter un cas de sciatique essentielle : HG = 1 (observation 171).

TROUBLES ENDOCRINIENS

Les affections endocriniennes, lorsqu'elles ne se compliquent pas tout au moins d'infection surajoutée, éventualité fréquente chez le diabétique par exemple, n'entraînent, par elles-mêmes, aucune élévation pathologique du taux de l'Haptoglobine.

Chez quatre diabétiques (observations 90, 91, 92 et 128), nous avons ainsi trouvé les indices respectifs de 1,7, 1, 1,7, 0,8.

Dans un cas de tétanie (observation 183), l'indice, de 0,6, était absolument normal.

Mme C. (observation 103) qui a une énorme obésité, d'origine endocrinienne, a un indice normal : HG = 0,6.

Au moment des règles, on l'a vu, les taux d'Haptoglobine restent normaux.

INTOXICATIONS

Nous rappellerons les chiffres normaux des intoxications éthyliques, cirrhoses ou polynévrites. Par ailleurs, nous avons observé un cas d'intoxication saturnine (observation 149). IIG — 0,8. L'indice n'est pas non plus modifié au cours du coma barbiturique, comme en témoigne l'observation 110 : HG — 1,3.

CHAPITRE VIII

MALADIES INFECTIEUSES AIGUES ET EVOLUTION DE L'HAPTOGLOBINEMIE

Dans certains groupes de maladies, lorsque l'infection ne joue aucun rôle, hernies, traumatismes, affections organiques cardiaques ou neurologiques, troubles endocriniens, intoxications, le taux de l'haptoglobine n'est donc pas modifié. Toute infection déclanche, au contraire, une augmentation considérable de cet activateur plasmatique. Que devient ensuite ce trouble humoral ? Les maladies infectieuses aiguës, d'évolution courte, doivent évidemment permettre, beaucoup mieux qu'une infection chronique comme la Tuberculose, de suivre les fluctuations, après l'agression infectieuse, de l'indice d'haptoglobinémie.

On connaît l'élévation importante de cet indice au cours des pleurésies sérofibrineuses tuberculeuses. L'une de nos malades (observation 134) a été suivie à ce point de vue pendant deux mois. On peut constater que le chiffre, d'abord très élevé, à 4, a baissé progressivement et parallèlement d'ailleurs à l'évolution clinique, pour revenir, deux mois plus tard, à une valeur presque normale. Il faut noter pourtant que cette régression est lente. Le 11 décembre, alors que

la température est depuis longtemps à 37°, et que le liquide s'est résorbé, la teneur du plasma en activateur reste encore légèrement pathologique.

L'observation 154 concerne un état septicémique dont la guérison n'a pas été progressive, comme dans le cas précédent, mais brusque. Elle permet de constater une dissociation très nette entre la chute définitive de la température et le retour à un équilibre plasmatique normal puisque, dix jours plus tard, le taux de l'haptoglobine est encore à peine modifié (fig. 5).

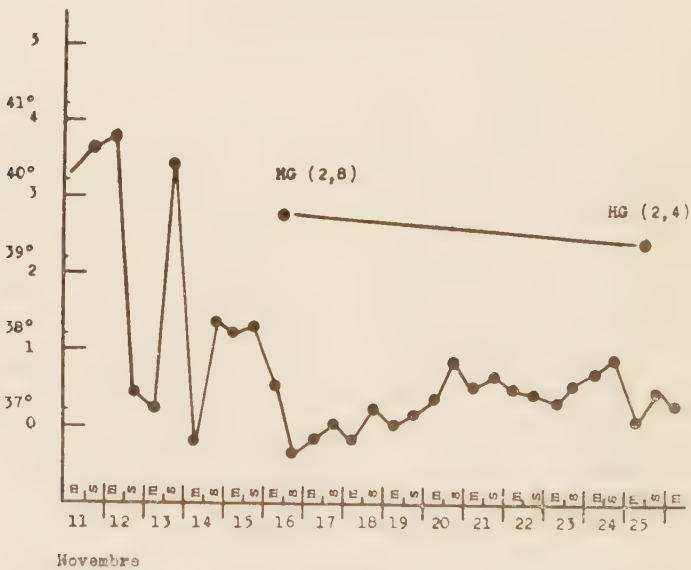


FIG. 5

Par contre, le cas de Mlle M. (observation 125) qui souffrait d'une angine fuso-spirillaire nous montre qu'une infection bénigne peut donner une augmentation importante de l'activateur, mais que celle-ci disparaît alors beaucoup plus rapidement. L'angine durait depuis 8 jours lorsque la malade est entrée à l'hôpital et, dès le lendemain, la température

tombait à 37°. Le chiffre, à 3 ce jour-là, à 2,6 dès le surlendemain, était redevenu normal huit jours plus tard (fig. 6).

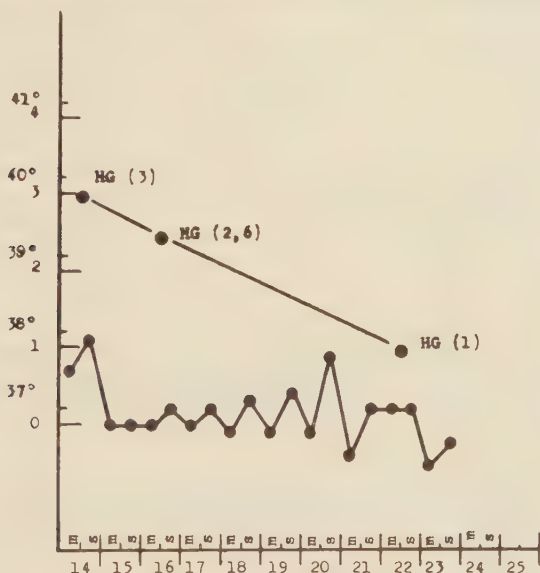


FIG. 6

C'est évidemment dans une maladie cyclique comme la pneumonie franche lobaire aiguë (observation 146) que la dissociation entre la disparition des phénomènes généraux et celle du trouble plasmatique peut apparaître avec le plus de netteté. L'indice est de 4.4 le 26 octobre. La crise thermique survient le lendemain et, quatre jours plus tard, le taux de l'haptoglobine reste peu modifié à 4. Dix jours après la crise, il a commencé à baisser, mais est encore nettement pathologique, à 2. Le malade, se trouvant guéri, quitte alors l'hôpital et nous n'avons pu suivre jusqu'au bout cette régression. Mais cette observation permet deux remarques. D'abord, même dans une maladie cyclique terminée par une crise, l'indice plasmatique diminue progressivement. D'autre part, cette régression est lente, et survit longtemps aux autres troubles généraux (fig. 7).

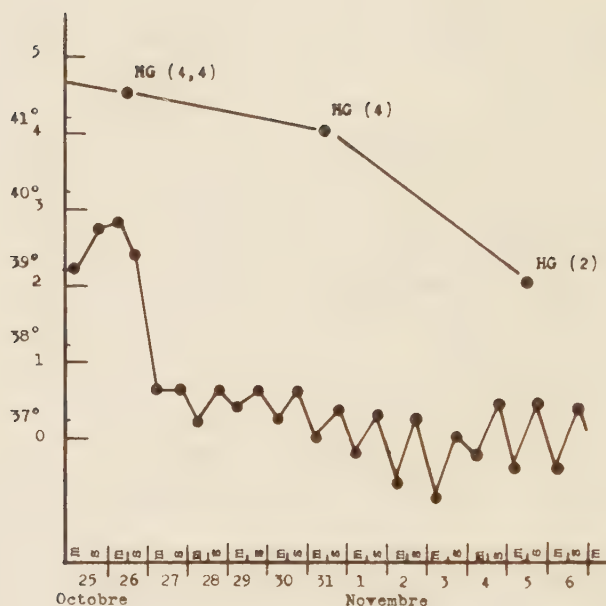


FIG. 7

Cette régression a pu être suivie un peu plus longtemps après la chute thermique dans une observation de spirochètose ictéro-hémorragique (observation 150). C'est le 7 novembre que la température est tombée définitivement et le 19, l'indice était encore de 2. Mais surtout une autre mesure, faite dans l'intervalle, semble indiquer que le taux de l'haptoglobine tombe d'abord assez vite (le chiffre est passé de 5.6 à 2.9 en cinq jours), mais que la régression complète se fait ensuite plus lentement (fig. 8).

Ces observations sont malheureusement insuffisantes, puisqu'elles ne nous permettent pas de dire si ce test humoral apparaît brusquement ou non, et quelle est exactement sa précocité. Il existait pourtant, dès le cinquième jour d'une pleurésie sérofibrineuse.

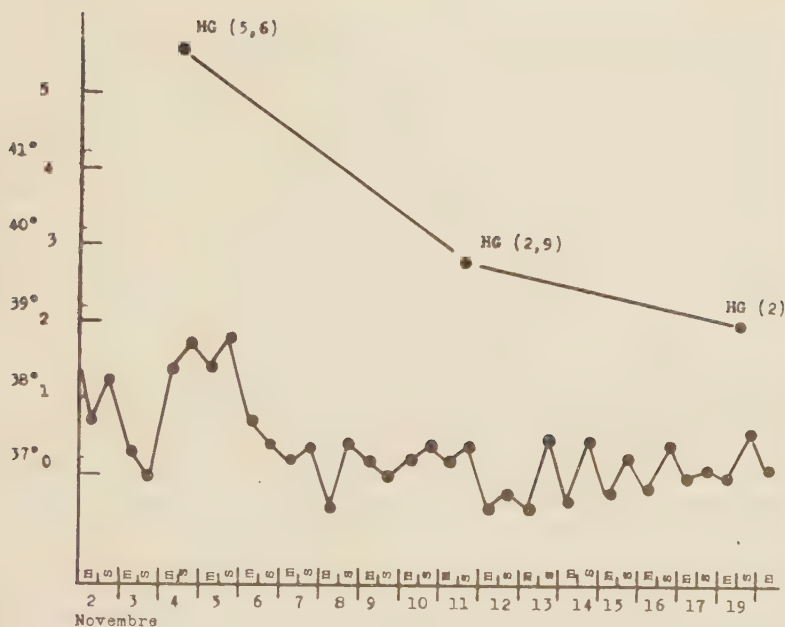


FIG. 8

Nous ignorons aussi le temps maximum que peut demander ce trouble plasmatique pour disparaître complètement. Nous savons seulement que cette disparition est postérieure à celle des autres symptômes généraux, qu'elle dure plus ou moins, selon l'importance même de l'infection, et qu'elle n'est jamais brusque mais toujours progressive, d'abord assez rapide, ensuite plus lente.

En résumé, recherchant les modifications pathologiques de la teneur du plasma en Haptoglobine, nous en avons d'abord vérifié les valeurs normales. Or il existe des différences individuelles qu'expriment des chiffres s'échelonnant, selon les individus, entre 0,2 et 1,3. Ces différences sont importantes, car cet indice n'exprime pas une simple activité catalytique, mais la quantité même de substance activante évaluée moléculairement. Elles ne sont pas imputables à la technique car chez un même sujet les chiffres trouvés, même à plusieurs mois de distance, sont toujours comparables, les variations ne dépassant pas 0,2. Les repas, la menstruation sont sans influence notable et, là encore, l'écart ne dépasse pas 0,2. Ces différences individuelles ne sont pas non plus liées au sexe, ni à l'âge, les valeurs moyennes selon les catégories, classées selon cette idée, restant les mêmes, de 0,8. Elles expriment donc une spécificité individuelle des humeurs.

Elles sont d'ailleurs suffisamment faibles pour que les variations pathologiques puissent être facilement appréciées, car celles-ci sont au contraire considérables. Au cours de la tuberculose pulmonaire, en effet, le trouble est constant, l'indice a toujours dépassé 1,5 dans nos observations, s'élevant jusqu'à 5; 6 ou même davantage. Les valeurs habituelles sont entre 2 et 4, ce qui correspond déjà à quatre fois la teneur normale. Ce test biologique est extrêmement sensible, car l'augmentation de l'haptoglobine, dans cette affection, est non seulement constante, mais d'autant plus accusée que le processus est plus évolutif, suivant enfin les fluctuations évolutives de la maladie. Plus tard, lorsque la tuberculose est ancienne, ce n'est plus évidemment l'évolutivité qui conditionne le degré de ce trouble humoral, les lésions étant stabilisées. Il semble surtout lié, alors, à l'importance de la suppuration.

Ce test humoral, s'il est sensible, n'est d'ailleurs pas spécifique. On le retrouve dans toutes les suppurations. Au cours

des suppurations bronchopulmonaires, le taux de l'haptoglobine est toujours élevé : aux environs de 5 au début d'un abcès simple, plus encore à 6 ou 7 dans les abcès putrides, il retombe rapidement à 3 ou 3,5, lorsque la phase aiguë fébrile est passée. Lorsque persiste une dilatation des bronches, une augmentation de l'indice, aux environs de 2, traduit l'infection légère mais définitive dont témoigne d'ailleurs l'expectoration minime, mais persistante, du bronchectasique. Les chiffres s'élèvent au moment des poussées. On peut faire des constatations analogues dans toutes les suppurations, quels qu'en soient le siège ou la nature.

On peut alors se demander à quoi correspond ce trouble plasmatique. A une perturbation du métabolisme protéique d'ordre général qu'on retrouverait par exemple dans tous les états, toxiques ou infectieux, qui retentissent sur l'état général et s'accompagnent de dénutrition ? Il n'y a, en réalité, aucun, parallélisme entre le taux de l'haptoglobine l'amaigrissement, l'altération de l'état général.

Au cours du cancer, maladie essentiellement cachectisante, l'élévation du taux de l'haptoglobine est plus variable selon les cas, plus lente à s'établir, mais elle peut devenir aussi importante dans les cancers très infectés, comme les cancers utérins par exemple ou lorsque la fièvre s'allume, que la leucocytose avec polynucléose est particulièrement marquée.

On constate au contraire que dans des affections comme les cirrhoses hépatiques, où la dénutrition pourtant peut être des plus accusées, mais maladie franchement toxique où l'infection ne joue qu'un rôle très secondaire, les valeurs de l'haptoglobine restent normales.

Ainsi se précisait peu à peu la signification de ce trouble humoral, véritable test d'infection. Son étude au cours du rhumatisme nous a confirmés dans cette idée, car les chiffres très élevés dans les cas de polyarthrites infectieuses,

autour de 2 et 3, montant à 4 ou plus au moment des poussées inflammatoires, restaient normaux dans les polyarthropathies dégénératives. C'est donc là un élément de plus permettant la distinction, capitale pour le traitement, entre les polyarthrites de type infectieux et les arthroses de type dégénératif.

Il fallait pourtant s'assurer que la teneur en haptoglobine reste normale dans toutes les maladies non infectieuses. Nous l'avons vérifié pour les hernies, les fractures fermées, les luxations, les troubles endocriniens, les affections organiques cardiaques ou neurologiques, les intoxications.

Cet indice est donc bien un test d'infection, mais il restait à déterminer dans des maladies aiguës le mode d'apparition et de terminaison de ce trouble humoral. Il paraît précoce, mais nous ignorons encore s'il apparaît soudainement ou progressivement lors d'une agression infectieuse brutale. Nous savons du moins que, même lorsque la maladie guérit brusquement, par une crise, le trouble humoral ne disparaît que lentement et progressivement.

Nous aurions voulu rechercher la valeur diagnostique de ce test pour une affection neurologique par exemple, lorsqu'elle peut être d'origine vasculaire ou infectieuse, pour une affection digestive lorsque se discutent une gastrite toxique ou fonctionnelle et un ulcère et dans bien d'autres circonstances. Cette étude, même limitée au seul domaine de l'exploration clinique, est très incomplète. Nous étions pressés par le temps. Elle nous paraît pourtant justifier dès maintenant quelques conclusions.

CONCLUSIONS GENERALES

Dans le plasma existe un groupe différencié de protéines qui peut former avec l'Hémoglobine un complexe d'adsorption. M. POLONOVSKI et M.-F. JAYLE, qui ont découvert cette fraction protéique, lui ont donné le nom d'Haptoglobine.

Elle modifie l'action catalytique du pigment sanguin, et fournit ainsi un test enzymatique qui est à la base de son évaluation moléculaire. Afin d'exprimer plus simplement sa concentration plasmatique, on traduit celle-ci en indice d'haptoglobulinémie (H.G.) dont l'unité correspond à 1/20.000 de molécule.

C'est une épreuve de laboratoire qui donne une réponse en quelques instants. Appliquée à la Clinique, elle nous a permis de faire les constatations suivantes :

1° La teneur du plasma en Haptoglobine est comparable chez tous les individus sains. Elle oscille de 0,2 à 1. Sa valeur moyenne, de 0,8, est la même chez l'homme et chez la femme.

2° Elle paraît remarquablement fixe chez le même sujet, même à plusieurs mois d'intervalle, c'est une véritable marque de la spécificité individuelle des humeurs.

Elle ne semble pas influencée par l'âge.

Les repas sont sans action.

Le cycle menstruel ne la modifie pas non plus.

3° Au point de vue pathologique, l'indice d'Haptoglobulinémie est d'une grande sensibilité, car nous l'avons vu s'élever jusqu'à 7 dans certaines maladies.

L'amplitude des variations permet donc une appréciation facile.

Nous pouvons dire, sans prétendre à trop de précision, que, au-dessous de 1, l'Haptoglobine doit être considérée comme normale, tandis qu'au-dessus de 1,5, elle est franchement pathologique.

La gamme intermédiaire de 1 à 1,5 n'a pas toujours de signification précise. Elle exprime néanmoins dans certains cas un processus de réaction résiduelle.

4° Des résultats que nous avons obtenus, nous devons conclure que l'élévation du taux paraît constante dans toute infection, qu'elle fait défaut dans tous les cas où l'infection manque ou n'intervient pas. La méthode prend de ce fait une valeur diagnostique qui trouve son application dans de nombreuses circonstances pathologiques.

5° Elle est susceptible aussi d'intervenir dans le pronostic, car elle chiffre la tendance évolutive actuelle et elle en indique le sens.

Si nous ne sommes pas encore fixés sur le moment de son apparition, nous avons constaté du moins, dans les infections aiguës, qu'elle se prolonge bien au delà de la guérison clinique et que son retour au chiffre normal se fait d'une façon lentement progressive.

6° L'indice d'Haptoglobulinémie devient alors un test de guérison.

OBSERVATIONS

- OBS. 1. M. M. J., 25 ans, apparemment sain. HG = 1,1 en octobre 1938, puis 0,9 en février 1939.
- OBS. 2. M. E. B., 25 ans, apparemment sain. HG = 0,9 en octobre 1938, puis 0,8 en février 1939, puis 1 en décembre 1940.
- OBS. 3. M. D., 23 ans, apparemment sain. HG = 1.
- OBS. 4. M. O. V., 21 ans, apparemment sain. HG = 1,3.
- OBS. 5. M. R. J., 29 ans, apparemment sain. HG = 1,3.
- OBS. 6. M. J. S., 44 ans, apparemment sain. HG = 0,8.
- OBS. 7. M. J. B., 54 ans, apparemment sain. HG = 0,6.
- OBS. 8. M. P. H., 28 ans, apparemment sain. HG = 0,6.
- OBS. 9. Mlle G. H., 37 ans, apparemment saine. HG = 0,9.
- OBS. 10. Mlle O. B., 18 ans, apparemment saine. HG = 0,3.
- OBS. 11. Mlle M. B., 21 ans, apparemment saine. HG = 1,3.
- OBS. 12. (que nous devons, ainsi que les observations 13, 14, 15 à l'obligeance qu'avait eue pour nous M. le Professeur LARDENNOIS).
Mlle B., 19 ans. Hernie inguinale congénitale.
13 mars 1939 : HG = 0,8.
- OBS. 13. Mme M. Luxation de l'épaule.
21 mars 1939 : HG = 0,2.

OBS. 14. M. B., 35 ans. Fracture de côtes.

21 mars 1939 : HG = 1,1.

OBS. 15. M. B., 50 ans. Hernie inguinale bilatérale.

21 mars 1939 : HG = 0,9.

OBS. 16. Mme C. Obésité vraisemblablement endocrinienne.

13 juin 1939 : HG = 0,6.

OBS. 17. Mlle M., 14 ans. Amenée au dispensaire parce qu'elle a maigri. Examen clinique, radioscopique, négatifs. Cutiréaction négative. Devait ultérieurement reprendre du poids normalement.

14 janvier 1939 : HG = 0,4.

OBS. 18. M. M., 19 ans. Le frère de Mlle M. (observation précédente). A également maigri. Examen clinique et radioscopique négatifs. Cutiréaction positive. Devait également reprendre normalement du poids ultérieurement.

14 janvier 1939 : HG = 0,8.

OBS. 19. M. T., 25 ans. Opacité d'apparence tumorale occupant presque tout le poumon gauche, homogène, à bords supérieur et inférieur nets, respectant l'extrême sommet et l'extrême base. En 1934, *c'est-à-dire il y a 6 ans*, début clinique marqué par un point de côté, de la dyspnée. On trouve, à l'examen radiologique, une image de la base gauche, grosse comme une orange, qui augmente et fait penser à un kyste hydatique. On l'opère et on tombe sur une tumeur fibreuse qui semble être un fibrome du poumon. Depuis, l'opacité s'est étendue très lentement. En 1938 il est entré dans le service; il est un peu dyspnéique, légèrement cyanosé. L'état général n'est nullement modifié. Apyrétique, il ne maigrit pas. L'image radiologique, depuis un an, ne s'est pas modifiée.

Le 20 décembre 1938 : HG = 0,9.

Le 6 janvier 1939 : HG = 0,7.

Il devait quitter le service en février et mourir, chez lui peu après.

OBS. 20. M. C., 46 ans. A présenté, 15 jours auparavant, un épisode pulmonaire aigu. On a pensé à une tuberculose pulmonaire, mais dans l'expectoration : pneumocoques en abondance, pas de B. K. Actuellement apyrétique, image radiologique en voie de résorption [sédim. 1 heure (méthode WESTERGREEN) : 11 mms].

Le 2 mars 1939 : HG = 0,4.

OBS. 21. M. P., 36 ans. Tuberculose pulmonaire reconnue depuis 6 mois. Lésions bilatérales type bronchopneumonique. Apyrétique, ne maigrit pas. BK +.

Le 24 novembre 1938 : HG = 3,4.

Le 13 décembre 1938 : HG = 3,4.

OBS. 22. M. H., 38 ans. Tuberculose pulmonaire récente, semble-t-il. Envoyé pour bronchite suspecte datant de 2 mois. Lésions très limitées du sommet droit. BK + par tubage gastrique. Apyrétique.

Le 24 novembre 1938 : HG = 2,7.

OBS. 23. M. M., 35 ans. Tuberculose pulmonaire bilatérale datant de 1 an excavant les deux poumons, avec pneumothorax partiel. Crache beaucoup. BK +. Pâle, maigre (44 kilogs), fébrile (38°).

Le 24 novembre 1938 : HG = 4,9.

Le 15 décembre 1938, 2 jours avant sa mort :

HG = 3,8.

OBS. 24. M. P., 16 ans. Tuberculose pulmonaire datant de 5 mois. Lobite supérieure droite. Pneumothorax droit mais ayant peu décollé ce lobe très infiltré. Apyrétique, engraisse.

Le 26 novembre 1938 : HG = 5,9.

OBS. 25. M. P., 17 ans. Se sent fatigué et tousse depuis deux mois. Lobite supérieure droite excavée unilatérale.

A son entrée, le 28 novembre 1938 : HG = 1,9.
La recherche des B. K. dans les crachats, le suc gastrique et les selles étant d'abord négative, on répète les examens avant d'instituer un pneumothorax. Le 13 décembre, la recherche des B. K. après homogénéisation est positive. En même temps que s'élève la température à 40°, oscillante, une infiltration péri-hilaire gauche est apparue.

21 décembre 1938 : HG = 4.

Le 31 décembre, le pneumothorax droit ayant échoué et les lésions s'étendant à gauche, on tente un pneumothorax gauche : décollement total. La température baisse, mais reste oscillante, le poids tombe de 52 à 50 kilogrammes.

17 janvier 1939 : HG = 3,8.

Le 3 février apparaît une réaction liquidienne, à gauche. Le 28 février, le pneumothorax est régulièrement entretenu, le liquide moins abondant, pas de modification apparente de la lobite droite, mais la température reste en plateau à 38°.

28 février 1939 : HG = 5,7.

Le malade est emmené par sa famille et envoyé en sanatorium.

Obs. 26. M. C., 37 ans. Tuberculose ulcéro-caséuse unilatérale reconnue il y a 3 mois. Pneumothorax institué le 17 novembre, actuellement B. K. +. Poids stationnaire.

Le 28 novembre 1938 : HG = 5,3.

Obs. 27. M. S., 20 ans. Tuberculose pulmonaire du sommet gauche, datant de 3 mois. Pneumothorax avec bon décollement, T° 38°, ne maigrit pas.

Le 6 décembre 1938 : HG = 1,9.

Obs. 28. M. B., 25 ans. Tuberculose pulmonaire unilatérale reconnue il y a 15 jours par l'examen radiologique

systématique de l'incorporation. Lésions limitées. Très bon état général.

8 décembre 1938 : HG = 1,5.

- OBS. 29. M. F. Tuberculose pulmonaire datant de 2 ans. Thoracoplastie gauche. Très mauvais état général, pâle, maigre. T° à 38°, B. K. +.

8 décembre 1938 : HG = 4,4.

- OBS. 30. M. T., 35 ans. Granulie. T° à 40°, devait mourir dix jours plus tard.

Le 13 décembre 1938 : HG = 4,7.

- OBS. 31. M. L., 18 ans. Début brutal, d'allure pneumonique aigu, récent. On constate une tuberculose excavée du côté droit et une laryngite ulcéreuse. Très pâle, a maigri de 9 kilogrammes depuis un mois (56 kgs au lieu de 65 kgs). T° à 39°.

A son entrée 14 décembre : HG = 6,1.

Le 16 décembre : HG = 5,7.

Le 17 décembre, pneumothorax thérapeutique droit, décollement total. La température tombe et revient, fin décembre, à 37°5. Il a pourtant encore perdu 5 kilogrammes (51 kgs au lieu de 56 kgs à l'entrée).

Le 9 janvier : HG = 4,4.

Le même jour, dans une autre prise de sang :

HG = 4,6.

Le 23 janvier, l'amélioration a continué, le malade a repris 2 kilogrammes, la température est normale, la recherche des B. K. négative, après homogénéisation, pour la première fois.

Le 28 février : HG = 2,7.

Le malade est envoyé en sanatorium.

- OBS. 32. M. K., 42 ans. Tuberculose pulmonaire bilatérale. Début clinique récent par une hémoptysie. C'est un cas de contagion conjugale, semble-t-il, car sa femme crache des bacilles et a déjà perdu deux premiers

maris d'une tuberculose pulmonaire. Refait à trois reprises en décembre :

Le 14 décembre : HG = 2,7.

Le 15 décembre : HG = 2,3.

Le 20 décembre : HG = 2,8.

Puis le 17 janvier : HG = 4,7.

Le malade est mort le 22 février.

OBS. 33. M. D., 28 ans. Tuberculose pulmonaire ancienne (six ans) traitée par pneumothorax bilatéral. Troubles dyspnéiques dès qu'on veut cesser le pneumothorax calmés seulement par le decubitus ou les insufflations. Sinon pas de troubles fonctionnels. T° 37°, B. K. —.
20 décembre 1938 : HG = 3,2.

OBS. 34. M. J., 40 ans. Tuberculose pulmonaire du sommet gauche reconnue il y a un mois par une laryngite tuberculeuse. Apyrétique, n'a pas maigri.
20 décembre 1938 : HG = 2,3.

OBS. 35. M. D., 30 ans. Tuberculose pulmonaire unilatérale traitée le 18 mai par un pneumothorax. Vient pour une section de brides. Apyrétique, ne maigrit pas. B. K. +.
21 décembre 1938 : HG = 3.

OBS. 36. M. T., 47 ans. Tuberculose pulmonaire bilatérale fibrocaséuse datant de 10 ans. T° à 38°.
28 novembre 1938 : HG = 6,1.

OBS. 37. M. V., 41 ans. Tuberculose pulmonaire unilatérale étendue, micronodulaire. Pneumothorax impossible. Ethylique.
6 janvier 1939 : HG = 3,8.

OBS. 38. M. P., 42 ans. Tuberculose pulmonaire unilatérale étendue, micronodulaire. Pneumothorax impossible. Ethylique. T° à 38°.

9 janvier 1939 : HG = 4,2.

Refait 2 jours avant sa mort, 7 mars 1939 :
HG = 2,8.

OBS. 39. M. L., 30 ans. Pneumothorax spontané datant de 8 jours. Tuberculose pulmonaire unilatérale très étendue. T° 38°. A perdu 15 kgs.

9 janvier 1939 : HG = 5,3.

OBS. 40. M. M., 30 ans. Tuberculose pulmonaire droite ancienne. Tuberculose pulmonaire gauche récente, excavée, limitée, découverte à la suite d'une petite hémoptysie. Apyrétique, n'a pas maigri.

14 janvier 1939 : HG = 1,9.

OBS. 41. M. V. Tuberculose pulmonaire unilatérale ayant débuté en novembre. Apyrétique, ne maigrit pas (sédiment. 1 heure, méthode WESTERGREEN : 22 mms.

14 janvier 1939 : HG = 1,5.

A la fin mars, un épanchement complique son pneumothorax (séd. 1 heure, méthode de WESTERGREEN le 3 avril : 55 mms).

31 mars 1939 : HG = 6,7.

OBS. 42. M. L. Tuberculose pulmonaire unilatérale ayant débuté en décembre dernier. Apyrétique, n'a pas maigri.

Le 14 janvier 1939 : HG = 2,5.

OBS. 43. M. L. Tuberculose pulmonaire unilatérale datant de 6 mois. Apyrétique, poids stationnaire.

Le 14 janvier 1939 : HG = 2,3.

OBS. 44. M. D. Tuberculose pulmonaire unilatérale excavée, ancienne, avec infiltration de l'autre sommet. Apyrétique, poids stationnaire.

Le 17 janvier 1939 : HG = 1,7.

OBS. 45. M. L., 46 ans. Excavation de tout le sommet gauche, datant de 6 ans. Apyrétique, poids stationnaire. Pneu-

mothorax impossible. Phrénicectomie en mars 1933.
B. K. +.

Le 28 février 1939 : HG = 4,7.

- OBS. 46. M. G., 23 ans. Début il y a un mois par une hémoptysie. T° normale. Poids stationnaire. Pas de bacilles à de nombreux examens de crachats et des selles. Image radiologique d'infiltration sous-claviculaire reliée à une volumineuse adénopathie. L'infiltration devait s'excaver un mois plus tard (séd. 1 heure, méthode de WESTERGREEN : 116 mms).

A son entrée, 7 mars 1939 : HG = 6,8.

- OBS. 47. M. P., 49 ans. Grosse caverne du sommet droit depuis un an. Pneumothorax impossible. Hémoptysies fréquentes. Expectoration purulente toujours bacillifère abondante. T° 38° (sédim. 1 heure, méthode de WESTERGREEN : 60 mms).

Le 14 mars 1939 : HG = 5,7.

- OBS. 48. M. L., 31 ans. Début par une laryngite. Le poumon droit est le siège d'une infiltration micronodulaire. B. K. + (séd. 1 heure, méthode de WESTERGREEN : 41 mms).

Le 14 mars 1939 : HG = 3,8.

- OBS. 49. M. D., 31 ans. Reconnu comme tuberculeux à la suite d'une laryngite. Caverne de la gouttière postérieure gauche qui donne des signes stéthacoustiques mais reconnue radiologiquement par la seule tomographie.

Le 16 mars 1939 : HG = 5,7.

- OBS. 50. M. M., 26 ans. Enormes et multiples cavités gauches datant de 10 ans. Pneumothorax impossible. Vient pour thoracoplastie totale. A fait il y a un mois une poussée fébrile ayant fait remettre l'intervention. Actuellement apyrétique. ne maigrit pas.

Le 16 mars 1939 : HG = 7,6.

OBS. 51. M. S., 28 ans. Pneumothorax droit créé en 1936 pour une caverne du sommet droit. Collapsus presque complet du poumon. Liquide mais la caverne reste visible, aplatie, allongée et maintenue par une bride. B. K. +. Poumon gauche normal.

Le 18 mars 1939 : HG = 6,7.

OBS. 52. M. B. Pneumothorax thérapeutique gauche en 1934. Actuellement assez grosse caverne sous-claviculaire droite.

Le 18 mars 1939 : HG = 3,8.

OBS. 53. M. H., 34 ans. Tuberculose pulmonaire droite ulcéro-caséeuse. Caverne sous-claviculaire limitée. B. K. +. Pneumothorax créé le 22 mars 1939.

Le 20 avril 1939 : HG = 3,2.

OBS. 54. M. Q., 37 ans. Pneumothorax droit créé le 23 mars 1939 pour une tuberculose ulcéro-caséeuse étendue à tout le lobe supérieur.

Le 25 mars 1939 : HG = 4,7.

OBS. 55. M. J., 32 ans. Pneumothorax droit depuis 1937 pour une tuberculose ulcéro-caséeuse unilatérale. Vient pour une section de brides.

Le 25 mars 1939 : HG = 3,8.

OBS. 56. M. R., 29 ans. Lobite ulcérée droite avec ensemencement périhéliaire gauche. Pneumothorax droit le 22 mars.

Le 25 mars 1939 : HG = 2,7.

OBS. 57. M. G., 26 ans. Tuberculose ulcéro-caséeuse ancienne du sommet gauche. Venu pour thoracoplastie.

Le 29 mars 1939 : HG = 3,8.

Une cure déclive est instituée. Il engraisse de 2 kilogrammes.

Le 18 avril 1939 : HG = 2,7.

- OBS. 58. M. M., 28 ans. Tuberculose ulcéro-cancéreuse du poumon droit. Pneumothorax. Venu pour section de brides.

Le 25 mars 1939 : HG = 1,5.

- OBS. 59. M. P., 16 ans. Début il y a 3 semaines par une hémoptysie. Image radiologique post-hémoptoïque.

Le 31 mars 1939 : HG = 4.

- OBS. 60. M. M. Vient de faire une hémoptysie. Lésions des deux sommets, mais discrètes à gauche, en voie d'excavation à droite.

Le 31 mars 1939 : HG = 2,7.

- OBS. 61. M. D., 17 ans. Image excavée limitée sous-claviculaire gauche. Début clinique datant de 2 mois. Apyrétique, prend du poids.

Le 31 mars 1939 : HG = 3,6.

- OBS. 62. M. P., 30 ans. Adénopathie froide cervicale. A eu, de l'autre côté, une adénopathie comparable il y a 3 ans qui a guéri rapidement. Rien au point de vue pulmonaire (séd. 1 heure, méth. de WESTERGREEN : 7 mmis).

Le 18 avril 1939 : HG = 1,5.

- OBS. 63. M. B., 51 ans. Pleurésie séro-fibrineuse découverte par un examen systématique chez un malade venu pour un durillon ulcéré. Formule du liquide purement lymphocytaire.

Le 18 avril 1939 : HG = 3,2.

- OBS. 64. M. D., 48 ans. Tuberculose pulmonaire unilatérale gauche récemment excavée. A eu, il y a 6 mois, une pleurésie gauche avec des bacilles dans son expectoration.

Le 18 avril 1939 : HG = 2,5.

- OBS. 65. M. C. Tuberculose unilatérale gauche étendue, traitée par un pneumothorax (séd. 1 heure, méthode de WESTERGREEN : 68 mms).
 Le 20 avril 1939 : HG = 2,9.
 Le 24 avril 1939 : HG = 3,2.
- OBS. 66. M. L., 20 ans. Cavernes bilatérales invisibles sur les clichés (derrière le cœur) mais audibles, et visibles en scopie.
 Le 22 avril 1939 : HG = 3,6.
- OBS. 67. M. P., 22 ans. Pneumonie caséuse droite.
 Le 22 avril 1939 : HG = 5,9.
- OBS. 68. M. G. Dilatation des bronches ancienne. Apyrétique. Poids stationnaire.
 Le 4 décembre 1938 : HG = 1,7.
- OBS. 69. Mme B., 70 ans. Image radiologique de tuberculose pulmonaire fibreuse.
 Le 11 mai 1939 : HG = 3,6.
 Le 20 juin 1939 : HG = 2,5.
- OBS. 70. Mme D. Tuberculose pulmonaire bilatérale de forme bronchopneumonique, d'évolution lente. Très mauvais état général.
 Le 18 mai 1939 : HG = 1,7.
- OBS. 71. Mlle B., 20 ans. Tuberculose pulmonaire récente, cavité du sommet droit, petite infiltration du sommet gauche.
 Le 18 mai 1939 : HG = 2,7.
- OBS. 72. Mme B., 70 ans. Hémoptysie. Caverne du sommet gauche.
 Le 1^{er} juin 1939 : HG = 3.

- OBS. 73. Mme D., 42 ans. Pleurésie sérofibrineuse à formule lymphocytaire datant de 3 semaines.
Le 10 juin 1939 : HG = 4,7.
- OBS. 74. Mme B., 25 ans. Tuberculose pulmonaire unilatérale.
Le 13 juin 1939 : HG = 2,5.
- OBS. 75. M. R., 39 ans. Tuberculose ulcéro-caséeuse bilatérale évoluant depuis 4 mois. Fébrile. Poids stationnaire.
Le 28 novembre 1938 : HG = 4,2.
Le 21 décembre 1938 : HG = 3,8.
- OBS. 76. M. A., 24 ans. Lésions de tuberculose pulmonaire récentes de tout le côté gauche, bien collabées.
Le 24 novembre 1938 : HG = 3,8.
- OBS. 77. M. D. Cancer du poulmon dont les premières manifestations datent de février 1938. Actuellement opacité de tout le lobe supérieur gauche, signes radiculaires du membre supérieur du même côté avec syndrome de CLAUDE BERNARD-HORNER. Il maigrit. T° à 38°. Il devait mourir quinze jours plus tard. Vérification anatomique. (Le 21 octobre : 20.000 leucocytes, 66 % de polynucléaires.)
Le 24 novembre 1938 : HG = 7,2.
- OBS. 78. M. S. Ancienne dilatation des bronches. Entré pour une recrudescence de l'expectoration et une poussée fébrile. La température vient de retomber à 37° il y a 4 jours.
Le 4 décembre 1938 : HG = 2,7.
Le 14 décembre 1938 : HG = 2,9.
- OBS. 79. M. D., 71 ans. Cancer du poulmon ayant débuté apparemment il y a 4 mois. Actuellement apyrétique, ne maigrit pas. Il meurt le 31 décembre. Vérification

anatomique. (Le 23 novembre : 17.000 leucocytes avec 89 % polynucléaires.)

Le 6 décembre 1938 : HG = 2,5.

- OBS. 80.** M. B., 63 ans. Pneumopathie qui semble être un cancer du poumon, douleurs depuis quelques mois, opacité de la partie moyenne du poumon gauche que le lipiodol n'injecte pas. Maigrit, sub-fébrile (38°). (Sédimentation 1 heure, méthode WESTERGREEN : 84 mms; formule sanguine le 8 mars : 9.200 leucocytes avec 80 % polynucléaires.)

Le 9 mars 1938 : HG = 5,3.

- OBS. 81.** M. P. Silicose pulmonaire reconnue en 1937. Brutalement, le 20 février 1938, un point de côté, 40°. Le 1^{er} mars, vomique fétide. Entre le 13 mars, gangrène pulmonaire meurt le 16 mars.

Le 14 mars 1939 : HG = 7,6.

- OBS. 82.** M. M., 34 ans. Abscess putride du poumon datant de 2 mois, consécutif à une amygdalectomie. Expectoration fétide d'emblée. Matité franche à la base et signes cavitaires. Mauvais état général. Température, sueurs, amaigrissement, anémie. Sédimentation 1 heure, méthode WESTERGREEN : 65 mms.

Le 20 avril 1939 : HG = 6,3.

- OBS. 83.** M. B., 40 ans. Abscess fétide à rechutes de la région périscissurale supérieure droite et postérieure avec dilatation des bronches. Début en juin 1936 par une congestion pulmonaire fébrile hémoptoïque. Depuis, des rechutes fréquentes marquées par des poussées fébriles, une recrudescence de l'expectoration, parfois des hémoptysies. Entré dans le service pour une poussée subaiguë. Il crache plus. T° 38°. Sédimentation 1 heure, méthode WESTERGREEN : 25 mms.

Le 20 avril 1939 : HG = 2,5.

- OBS. 84. M. M. Pneumoconiose.
Le 8 décembre 1938 : HG = 2,3.
- OBS. 85. M. C. Travaille dans les mines depuis l'âge de 13 ans, a foré, pendant la guerre, des mines en terrain siliceux. Image radiologique de silicose pulmonaire découverte à l'occasion d'un épisode pneumonique. Bon état général. Poids stationnaire. Apyrétique.
Le 8 décembre 1938 : HG = 1,9.
- OBS. 86. M., 45 ans. Maladie kystique du poumon.
Le 14 janvier 1939 : HG = 1,9.
- OBS. 87. M. B., 51 ans. Pleurésie sérofibrineuse, découverte d'examen systématique chez un malade venu pour un durillon ulcéré. L'iquide à formule lymphocytaire.
Le 18 avril 1939 : HG = 3,2.
- OBS. 88. Mme M., 62 ans. Douleurs à l'hypocondre droit. Subictère. Gros foie. B. W. . Apyrétique.
Le 11 mai 1939 : HG = 0,6.
- OBS. 89. Mme G., 61 ans. Cirrhose hypertrophique ascitique éthylique. Ascite sans circulation veineuse collatérale. A son entrée le 5 mai, T° à 38°, qui baisse ensuite. Elle sort le 27 mai.
Le 11 mai 1939 : HG = 1,7.
- OBS. 90. Mme B. Gangrène diabétique. Equilibrée avec 20 unités d'insuline. Ni sucre ni acétone dans les urines, glycémie : 1 gr. 58.
Le 11 mai 1939 : HG = 1,7.
- OBS. 91. Mme G. Diabète ancien(amputée pour gangrène en 1936), actuellement équilibrée, ni sucre ni acétone dans les urines.
Le 15 mai 1939 : HG = 1,1.

OBS. 92. Mme D. Diabète ancien (amputée pour gangrène en 1938), actuellement équilibrée, ni sucre ni acétone dans les urines.

Le 15 mai 1939 : HG = 1,7.

OBS. 93. Mme K. Cirrhose hypertrophique éthylique. Fièvre. Anorexie absolue. Lésions pulmonaires encore discrètes. Devait mourir 5 jours plus tard.. (Séd. méthode WESTERGREEN : normale.)

Le 18 mai 1939 : HG = 0,6.

OBS. 94. Mme L., 62 ans. Rhumatisme infectieux polyarticulaire, ayant débuté aux extrémités des membres, symétrique au début, ayant progressé par poussées successives marquées chaque fois par une élévation brusque de la température, des douleurs vives, un aspect inflammatoire (rougeur, œdème), résistant au salicylate. Elle présente actuellement une de ces poussées. Antécédents tuberculeux (a été soignée six mois en sanatorium dans sa jeunesse, images pulmonaires calcifiées). Formule : 10.000 leucocytes dont 73 % de polynucléaires. Sédimentation méthode WESTERGREEN : 97 mms en 1 heure.

Le 26 mai 1939 : HG = 7,2.

OBS. 95. Mme B. Bronchite chronique avec poussées asthmatiformes.

Le 26 mai 1939 : HG = 2,3.

OBS. 96. Mme G. Arthrite du genou gauche.

Le 26 mai 1939 : HG = 4,6.

OBS. 97. Mme B. Entrée pour une hémoptysie. Antécédents de rhumatisme articulaire aigu. Maladie mitrale.

Le 1^{er} juin 1939 : HG = 1,1.

OBS. 98. Mme D. Arthrite staphylococcique de la hanche plâtrée depuis 2 mois. Actuellement apyrétique (sédim.

1 heure, méthode de WESTERGREEN : 50 mms).

Le 13 juin 1939 : HG = 4,4.

Le 21 juin 1939 : HG = 4,9.

OBS. 99. Mme S., 65 ans. Lithiase vésiculaire.

Le 8 juin 1939 : HG = 2,1.

Le 18 juin 1939 : HG = 1,5.

OBS. 100. Mme E. Rhumatisme polyarticulaire chronique de type infectieux (poussées successives d'aspect inflammatoire). Enorme atrophie musculaire. Prise de sang faite au moment d'une poussée.

Le 10 juin 1939 : HG = 4,2.

OBS. 101. Mme G. Rhumatisme chronique type Charcot. S'est constitué par poussées de type infectieux.

Le 13 juin 1939 : HG = 2,3.

1 an 1/2 plus tard, le 18 novembre 1940 : HG = 2.

OBS. 102. Mme G. Rhumatisme chronique type Charcot. S'est également constitué par poussées de type infectieux.

Le 13 juin 1939 : HG = 3,2.

OBS. 103. Mme C. Obésité qui semble d'origine endocrinienne (séd. 1 heure, méthode WESTERGREEN : 7 mms).

Le 13 juin 1939 : HG = 0,6.

OBS. 104. Mme F., 37 ans. A eu en juin 1938 un abcès du poumon, de la base droite, avec vomique précédée d'hémoptysie, sans félicité de l'haleine ni de l'expectoration, ayant spontanément et rapidement évolué vers la guérison apparente. Il y a 8 jours, point de côté, 40°; signes de condensation pulmonaire au siège de l'ancien abcès, félicité de l'haleine; elle commence à cracher un peu, expectoration d'odeur fade. Pâle, un peu amaigrie, T° à 39°. Celle-ci tombe bientôt et revient le 26, à la normale.

Le 18 juin 1939 : HG = 5,1.

OBS. 105. Mme A., 40 ans. A fait, la veille, une crise de colique hépatique.

Le 18 juin 1939 : HG = 1,9.

OBS. 106. Mme M. Pyélonéphrite. T° 39°.

Le 18 juin 1939 : HG = 3,2.

OBS. 107. M. F. Tuberculose unilatérale très étendue de type micronodulaire avec début de dissémination de l'autre côté. T° 39°.

Le 19 juillet 1939 : HG = 6,1.

OBS. 108. Mme F., 73 ans. Opérée d'un cancer du sein il y a 2 ans. Actuellement douleurs thoraciques diffuses.

Le 26 mai 1939 : HG = 2,9.

OBS. 109. M. G. Cancer du poumon. Décédé le 10 septembre 1939. Formule : 12.400 leucocytes dont 94 % de polynucléaires.

Le 19 juillet 1939 : HG = 6,8.

OBS. 110. Mlle A. Coma barbiturique de courte durée. Le lendemain matin, lorsque fut pratiquée la prise de sang, elle reprenait déjà connaissance.

Le 10 juin 1939 : HG = 1,3.

OBS. 111. Mme B., 25 ans. Troubles dyspeptiques. Prise de sang faite au moment des règles, le 2° jour.

Le 8 juin 1939 : HG = 0,9.

OBS. 112. M. T. Péritonite tuberculeuse ascitique avec double épanchement pleural à son entrée. Lors de la prise de sang, les épanchements pleuraux se sont résorbés, mais l'ascite s'est enkystée. Les troubles subocclusifs qu'il présente, les résultats du palper abdominal font penser à des brides.

Il devait mourir deux mois plus tard.

Le 4 octobre 1940 : HG = 3.

- OBS. 113. M. G. Ancienne arthrite gonococcique traitée depuis 6 mois par la radiothérapie (séd. 1 heure, méthode WESTERGEËN : 3 mms).

Le 4 octobre 1940 : HG = 0,8.

- OBS. 114. Mme B. Amaigrissement. On sent au palper abdominal et par le toucher vaginal une masse caecale. Image radiologique lacunaire. Apyrétique, pas de diarrhée. Réaction de MEYER négative. Prise de sang faite après 3 transfusions successives préopératoires. A l'intervention on devait trouver une tuberculose cœcale de forme hypertrophique.

Le 4 octobre 1940 : HG = 1,3.

- OBS. 115. Mme M. Polynévrite éthylique.

Le 4 octobre 1940 : HG = 0,8.

- OBS. 116. M. R. Néphrite subaiguë. Hématuries microscopiques persistantes avec cylindrurie granuleuse. Légère hypertension 16 - 9, urée sanguine : 1 gr.

Le 8 octobre 1940 : HG = 3,8.

Amygdalectomie dans le service du Dr LE MÉE, le 12 octobre. Revient dans le service. T. A. a baissé : 12 - 6, urée également 0 gr. 38, mais l'examen du culot urinaire montre la persistance des cylindres granuleux et des hématies. Le 13 novembre, T. A. toujours à 12 - 6, mais l'urée est remontée à 0,52.

Le 19 novembre 1940 : HG = 4,4.

- OBS. 117. Mme B. Cancer de l'utérus, traité par radiumthérapie il y a un an. Actuellement infiltration rectovaginale, douleurs, pertes fétides, anémie à 3.000.000 de globules rouges, apyrétique.

Le 8 octobre 1940 : HG = 4,6.

Le 9 novembre 1940 : HG = 4,6.

- OBS. 118. Mme T. Opérée il y a 2 ans d'un cancer au sein droit. Actuellement douleurs cervicobrachiales et thoraci-

ques droites. L'image radiologique est plutôt celle d'une sclérose pulmonaire diffuse que de métastases pulmonaires. Aucun symptôme fonctionnel pulmonaire. Apyrétique.

Le 8 octobre 1940 : HG = 3,2.

Le 16 octobre 1940 : HG = 3.

- OBS. 119.** M. C. Splénectomie pour gastrorragies abondantes et répétées coïncidant avec une très importante splénomégalie. A la suite de l'intervention, polyglobulie progressive jusqu'à 7 millions de globules rouges avec 2 millions de plaquettes.

Le 10 octobre 1940 : HG = 0,8.

- OBS. 120.** M. H., 60 ans. Néphrite chronique. Cylindrurie granuleuse et hématuries microscopiques. Hypertension : 18 - 11, urée sanguine : 1 gr. 15.

Le 10 octobre 1940 : HG = 1,9.

Le 20 octobre 1940 : HG = 1,3.

- OBS. 121** M. T. Néphrite chronique. Urée sanguine : 4 grammes. Il meurt le 15 octobre.

Le 10 octobre 1940 : HG = 2,7.

- OBS. 122.** Mme L. Cancer de l'utérus traité il y a 8 mois par radiumthérapie. Actuellement infiltration rectovaginale. Incontinence vésicale. Anémie (1.500.000 globules rouges). A maigri en un mois de 10 kilogs.

Le 11 octobre 1940 : HG = 5,9.

Le 9 novembre 1940 : HG = 6,8.

- OBS. 123.** Mme R. Hémiplégie droite datant de 2 ans. Signes très nets de rétrécissement mitral. Antécédents de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 15 ans.

Le 11 octobre 1940 : HG = 0,8.

- OBS. 124.** Mlle M. Abscès de la cuisse il y a 4 ans. On trouve, en l'incisant, un fragment d'aiguille hypodermique. Ostéomyélite de la tête fémorale. Malgré l'interven-

tion, reprise de l'ostéomyélite, astuellement fistule. A l'examen radiologique, tête fémorale rongée. Apyrétique.

Le 11 octobre 1940 : HG = 3,2.

OBS. 125. Mlle M., 15 ans. Entrée le 13 octobre pour une angine ayant débuté progressivement il y a 5 ou 6 jours. Actuellement dysphagie, fétidité spéciale de l'haleine. T° 38°. Angine ulcéromembraneuse droite avec adénopathie cervicale importante et douloureuse. L'examen d'un prélèvement pharyngé montre : des fusospirilles en très grande abondance. Formule sanguine normale.

Le 14 octobre 1940 : HG = 3.

Après badigeonnages au novar, la T° tombe à 37° dès le lendemain, la douleur diminue.

Le 16 octobre 1940 : HG = 2,6.

Nettoyage presque complet et adénopathie en grosse régression, indolente, lorsque

le 22 octobre 1940 : HG = 1.

OBS. 126. M. D. Hypertension maligne. Hémorragies nasales, rétiniennes (fond d'œil : hémorragies multiples et image maculaire de rétinite brightique) T.A. 25-15. Azotémie : 3 gr. 75.

Le 11 octobre 1940 : HG = 0.

Refait quinze jours plus tard : HG = 0.

OBS. 127. M. A. Abscès du poumon. Début progressif. Depuis 15 jours environ, asthénie, toux, puis expectoration. A son entrée : 39°, très pâle, amaigri, dyspnéique, expectoration purulente sans B. K., puis, le lendemain, hémoptysie abondante. Foyer de râles à la base gauche. A l'examen radiologique opacité diffuse, puis, sur un nouveau cliché, 8 jours plus tard, image hydro-aérique de la base gauche.

Le 11 octobre : HG = 5,1.

Evolution grave, T° irrégulière. Il maigrit, reste essouffé. Teint terreux, même image radiologique. Pourtant

le 5 novembre : $HG = 3,4$.

Une cure de drainage de posture est instituée. La température revient à 37° vers le 10 novembre, la dyspnée a disparu. Expectoration toujours abondante. Image radiologique : gros abcès de la base gauche et dissémination de type bronchopneumonique dans tout le poumon gauche.

Depuis le 10 novembre, il est resté apyrétique, a repris 3 kgs lorsque :

Le 30 novembre : $HG = 1,75$.

Le 5 décembre, nouvelle radiographie : nettoyage presque absolu du poumon gauche.

OBS. 128. Mme L. Diabète. Troubles trophiques de la jambe gauche qui guérissent rapidement. Tolérance hydrocarbonée de 150 grammes sans insuline.

Le 14 octobre 1940 : $HG = 0,8$.

OBS. 129. Mme B. Cirrhose hypertrophique ascitique, d'origine éthylique, en voie d'amélioration. Après plusieurs ponctions, l'ascite a cessé d'augmenter et commence à se résorber spontanément.

Le 14 octobre 1940 : $HG = 1,3$.

OBS. 130. Mme M. Rhumatisme chronique type Charcot, ayant débuté progressivement il y a plus de 20 ans, aux membres inférieurs, parfaitement symétrique, s'accompagnant de douleurs à type de crampes, de fourmillements, surtout à la fatigue. Pas de poussées inflammatoires, jamais de T'' , aucun symptôme inflammatoire synovial ou périarticulaire. Semble le type même du rhumatisme polyarticulaire dégénératif.

Le 14 octobre 1940 : $HG = 1,3$ ou 1.

OBS. 131. Mme R. Œdème éléphantiasique des membres inférieurs, sans doute par compression maligne (car opérée il y a un an d'un prétendu kyste de l'ovaire gau-

che, elle a subi, depuis, des séances de radiothérapie pour récédive de l'autre côté).

Le 14 octobre 1940 : HG = 4.

Elle maigrit, l'œdème augmente.

Le 31 octobre 1940 : HG = 4.

Elle meurt le 10 novembre et on trouve effectivement à l'autopsie un cancer de l'ovaire avec métastase utérine.

- OBS. 132. Mme C. Vraisemblablement mal de Pott. Douleurs, gibbosité, 2 vertèbres sont véritablement emboîtées l'une dans l'autre. Aucun signe nerveux, pas d'abcès, excellent état général (séd. 1 heure, méthode WESTERGREEN : 9).

Le 14 octobre 1940 : HG = 1,4.

- OBS. 133. M. C. Venu pour des douleurs dans les membres inférieurs liées à une artérite diabétique (glycémie : 2 gr.), mais ictère progressif de plus en plus foncé. Apyrétique, ne maigrit pas. Urée sanguine : 0,17; fibrinémie : 3 gr., 3 %. Bilirubinémie directe : 42,5 unités V.B. Sels biliaires : 48 mgrs d'acide cholalique par litre. Galactosurie provoquée : des traces persistent 24 heures après. Cholestéol libre : 1 gr. 25 et estérifié : 0 gr. 50.

Le 15 octobre 1940 : HG = 0,2.

Il meurt le 28 octobre et on trouve à l'autopsie un cancer de la tête du pancréas. Pas d'examen histologique.

- OBS. 134. Mme C., 56 ans. Début brutal 5 jours auparavant (point de côté à la base gauche, frisson, 40°). Actuellement plateau à 40°. Syndrôme pleurétique, liquide de formule lymphocytaire. Son mari crache des bacilles et présente des lésions pulmonaires tuberculeuses reconnues il y a 2 mois.

Le 15 octobre 1940 : HG = 4.

La température tombe progressivement. Pas de lésions pulmonaires sous jacentes.

Le 31 octobre 1940 : HG = 2,9.

Le liquide se résorbe. T° revenue à la normale.

Le 11 décembre 1940 : HG = 1,6.

- OBS. 135. Mme D. Cirrhose hypertrophique avec une très petite ascite. Accidents d'insuffisance hépatique (signes nerveux, torpeur). B. W. +. Traitement antisiphilitique en cours.

Le 15 octobre 1940 : HG = 0,7.

- OBS. 136. M. A. Agranulocytose. Asthénie, pâleur extrême, 40°. mort 2 jours plus tard.

Le 17 octobre 1940 : HG = 5,5.

- OBS. 137. M. Q. Dilatation des bronches dont les premières manifestations cliniques, apparues à la suite d'un abcès du poumon, datent de 5 ans. Actuellement, petite expectoration persistante, de 15 à 25 grammes, non fétide. Apyrétique.

Le 17 octobre 1940 : HG = 1,9.

- OBS. 138. M. A., 31 ans. Abcès du poumon datant de 4 mois. Expectoration de 20 à 30 grammes, non fétide, sans B. K. Enorme image hydroaérique excavant le sommet droit. Apyrétique.

Le 19 octobre 1940 : HG = 3,4.

- OBS. 139. Mme A. Polynévrite éthylique.

Le 19 octobre 1940 : HG = 0,9.

- OBS. 140. M. B., 63 ans. Dysphagie progressive et vomissements de type œsophagien. Image radiologique lacunaire au niveau du rétrécissement aortique. Le début des troubles remonte à 2 mois. Numération globulaire : 4.500.000 globules rouges. Apyrétique, poids stationnaire (séd. 1 heure, méth. de WESTERGREEN : 6 mms). (Formule : le 23 octobre : 10.000 globules blancs ; 70 % de polynucléaires.)

Le 22 octobre 1940 : HG = 1,9.

Un mois plus tard, après des séances de radiothérapie, la dysphagie a un peu diminué. Poids toujours stationnaire; il a même pris 1 kilogramme. Formule le 3 décembre : 3.400 leucocytes avec 65 % de polynucléaires (séd. 1 heure, méth. WESTERGREEN : 6 mms).
Le 19 novembre 1940 : HG = 1,3.
Le 28 décembre, l'état reste le même. La dysphagie a beaucoup diminué, mais l'image radiologique persiste.

OBS. 141. Tuberculose pulmonaire récente. Infiltration de type microdulaire du poumon droit.
Le 23 octobre 1940 : HG = 2,2.

OBS. 142. M. J. Tuberculose pulmonaire. Lésions bilatérales.
Le 23 octobre 1940 : HG = 3,2.

OBS. 143. M. B. Revient de preventorium. Radiographie normale. Apyrétique, poids stationnaire (séd. 1 heure, méthode WESTERGREEN : 7 mms).
Le 23 octobre 1940 : HG = 0,9.

OBS. 144. M. D. Pseudo-rhumatisme infectieux. Il y a 2 mois, quelques jours après un épisode dysentérique : douleurs des deux coude-pieds et actuellement encore, articulations gonflées, douloureuses. La peau est rosée. Apyrétique.
Le 24 octobre 1940 : HG = 1,6.
Les phénomènes locaux diminuent rapidement.
Le 14 novembre 1940 : HG = 2,2.

OBS. 145. M. B. Début il y a 2 mois par des phénomènes de cystite, une température en plateau à 39°. A la culture du culot urinaire et à l'examen direct du pus uréthral on trouve du bacille de Friedlander. Fait, quelques jours plus tard, une épидидymite gauche.
Le 24 octobre 1940 : HG = 4,2.
La température revient à 37°. Il reprend 5 kilogs.
L'épididymite, maintenant indolente, a diminué.

Le 18 novembre 1940 : HG = 1,5.

Il engraisse toujours, l'épididymite a presque disparu.

Le 30 novembre 1940 : HG = 0,7.

Obs. 146. M. N. Entre le 25 octobre à l'hôpital. Six jours auparavant il a été pris brutalement d'un point de côté, d'un frisson. La température, d'emblée à 40°, reste en plateau. On trouve, à la base droite, une matité franche avec exagération des vibrations vocales et un gros souffle tubaire.

Le 26 octobre 1940 : HG = 4,4.

Le 27, la crise survient. La T° tombe brusquement à 37°. Le 30, crise urinaire.

Le 31 octobre : HG = 4.

Les signes physiques eux-mêmes disparaissent.

Le 5 novembre 1940 : HG = 2.

Le malade, se considérant guéri, quitte l'hôpital.

Obs. 147. Mme J. Syndrôme clinique de sténose du pylore s'aggravant depuis un an et demi. A l'examen très gros foie, bosselé par des métastases.

Le 26 octobre 1940 : HG = 2,7.

Un mois plus tard, le foie a encore augmenté.

Le 13 novembre 1940 : HG = 3,4.

La T° restée à 37° jusqu'au 15 novembre, s'élève alors à 39° et reste oscillante à partir de cette date et la malade maigrit rapidement.

Le 11 décembre 1940 : HG = 5,5.

Obs. 148. M. S. A fait il y a 3 mois une néphrite œdémateuse. C'est un tabétique. Actuellement culot urinaire : cylindres granuleux, urée : 0,32. T. A. : 19.10.

Le 29 octobre 1940 : HG = 0,9.

Obs. 149. M. D. A eu, il y a un an, des coliques de plomb; on avait alors trouvé, à l'examen du sang, quelques hématies ponctuées, une T. A. de 16 - 9, une azotémie de 0 gr. 80. Revient pour des troubles digestifs : inappé-

tence, constipation. Pas d'hématies ponctuées, T. A. 12 - 6, urée : 0 gr. 30.

Le 4 novembre 1940 : HG = 0,8.

OBS. 150. M. G. Spirochétose ictéro-hémorragique.

Entré le 2 novembre. Depuis le 20, 25 octobre environ, T°, céphalée, myalgies, asthénie extrême.

Le 3 novembre apparaît un léger ictère.

Albuminurie, urée 0 gr. 80, raideur légère, céphalée, myalgies. La T° tombe le 4 à 37°, mais remonte le lendemain à 39°.

Le 5 novembre : HG = 5,6.

La T° tombe le 7 novembre à 37°, cette fois définitivement. L'asthénie, les signes méningés ont disparu. L'albuminurie a disparu, mais il persiste de la cylindrurie granuleuse ; le taux de l'urée sanguine est retombé à 0 gr. 40, l'ictère a presque entièrement disparu.

Le 12 novembre : HG = 2,9.

Le seul symptôme clinique qui persiste est la cylindrurie granuleuse. Le 19 novembre, sérodiagnostic positif au moins jusqu'au 1/1000.

Le 19 novembre : HG = 2.

OBS. 151. M. D. Syndrôme de Kœrnig depuis 3 mois. Amaigrissement de 15 kgs. Apyrétique. A l'examen radiologique, dilatation énorme du grêle avec images de niveau. A l'intervention, le 11 novembre, on trouve un cancer sténosant du grêle. Formule sanguine : 7.800 leucocytes. 70 % de polynucléaires.

Le 5 novembre : HG = 3,4.

OBS. 152. M. D. Hydarthrose du genou, apparue progressivement sans douleur, évoluant depuis un mois. T° normale. Douleur à la mobilisation et au palper. Gros genou pâle, veines superficielles dilatées, augmentation de la chaleur locale. Flou du plateau tibial à l'examen radiologique (séd. 1 heure, méthode WESTERGREEN : 80 mms).

HG = 6,4.

Obs. 153. M. D., 42 ans. A été envoyé, en août 1939, en sanatorium pour amaigrissement et image radiologique d'infiltration pulmonaire. On n'a jamais trouvé de B. K. Il quitte donc le sanatorium et entre dans le service, car il a de nouveau maigri. Examen clinique négatif. Radiographie normale. Pas de B. K. dans les crachats et par tubage. Engraisse rapidement de 5 kgs.

Le 14 octobre 1940, à jeun, à midi : HG = 1,7.

Le même jour après le repas, à 14 h. 30 : HG = 1,5.

Obs. 154. Mme P. Début brutal, il y a 8 jours, par des douleurs lombaires gauches, des frissons, une élévation de la T° à 39°. Entrée le 11 novembre. Actuellement T° irrégulière. Le 13 novembre, puis le 15, de nouveau des frissons avec poussée fébrile à 40°. A l'examen : du pus et des cylindres granuleux dans les urines. Le reste de l'examen clinique est négatif, hémoculture négative.

Le 16 novembre 1940 : HG = 2,8.

Le lendemain, une poussée d'herpès apparaît à la face, sur les lèvres et sur la cuisse gauche. Le liquide prélevé dans une vésicule ne montre rien à l'examen direct ni par culture. La température tombe, le 17 novembre, définitivement à 37°.

Le 25 novembre 1940 : HG = 2,4.

Obs. 155. M. V. Depuis 2 mois, température ondulante, pâleur, asthénie. A l'examen, très gros foie régulier, grosse rate, la formule sanguine révèle une neutropénie (28 %) avec monocytose (32 %). Mêmes proportions à la ponction sternale.

Le 18 novembre : HG = 5,4.

La T° tombe, l'examen du sang ne montre aucun changement.

Le 30 novembre 1940 : HG = 2,7.

Obs. 156. Mme L. (Observation que nous devons, ainsi que les observations 157, 184, 186, à l'obligeance de MM. Jus-

tin BEZANÇON et RUBENS-DUVAL).

Polyarthrite infectieuse symétrique, progressive.

HG = 2,4.

OBS. 157. Mme T. Polyarthrite infectieuse symétrique, progressive.

HG = 3,3.

OBS. 158. Mlle D. Sujet normal.

HG = 0,55.

OBS. 159. M. S. Sujet normal.

HG = 0,35.

OBS. 160. Mlle I. Sujet normal.

HG = 1,1.

OBS. 161. Mlle R. Sujet normal.

HG = 0,7.

OBS. 162. M. C. Sujet normal.

HG = 0,7.

OBS. 163. Mlle L. Sujet normal.

HG = 1,2.

OBS. 164. M. B. Sujet normal.

HG = 0,7.

OBS. 165. M. V. Sujet normal.

HG = 1,3.

OBS. 166. M. P. Sujet normal.

HG = 0,5.

OBS. 167. M. H. Sujet normal.

HG = 0,6.

OBS. 168. M. B. Asthmatique.

HG = 1,5.

OBS. 169. M. R. Sujet normal.

HG = 0,5.

OBS. 170. Mme D. Sujet normal.

HG = 1,1.

OBS. 171. M. L. Sciatique unilatérale droite.

HG = 1.

OBS. 172. M. C. Douleurs osseuses, anémie profonde (1.500.000 globules rouges), décalcifications osseuses avec pertes de substance nettement limitées à l'emporte-pièce à l'examen radiologique. La ponction sternale confirme le diagnostic de myélome (type plasmocytome). Température élevée, amaigrissement progressif.

HG = 1,9.

OBS. 173. M. R. Ictère hémolytique.

HG = 0.

OBS. 174. M. B. Séquelles d'encéphalite (en 1918), syndrome parkinsonien.

HG = 0,4.

OBS. 175. M. F. Sujet normal.

HG = 0,9.

OBS. 176. Mlle R. Sujet normal.

HG = 0,6.

OBS. 177. Mlle D. Sujet normal.

HG = 0,8.

OBS. 178. Mlle C. Sujet normal.

HG = 0,6.

OBS. 179. M. P. Sujet normal.

HG = 1,1.

OBS. 180. M. B., 16 ans. Sujet normal.
HG = 1,2.

OBS. 181. M. L. Tétanos généralisé.
Le 30 novembre 1940 : HG = 1,2.

OBS. 182. M. B. Tuberculose pulmonaire bilatérale, de type bronchopneumonique, avec réaction pleurale droite.
B. K. +. Température élevée. Meurt quelques jours plus tard.
Le 30 novembre 1940 : HG = 3,1.

OBS. 183. M. D. Tétanie.
Le 30 novembre 1940 : HG = 0,6.

OBS. 184. Mme C. Polyarthrite infectieuse.
Le 30 novembre 1940 : HG = 1,8.

OBS. 185. M. C. Urticaire.
Le 14 décembre 1940, avant le repas : HG = 0,8.
En période digestive : HG = 0,7.

OBS. 186. Mme D. Coxarthrie bilatérale.
Le 4 décembre 1940 : HG = 0,7.

OBS. 187. (Que nous devons, avec les 2 observations suivantes, à l'obligeance de M. le Professeur DONZELOT.)
M. C. Tuberculose pulmonaire bilatérale, forme bronchopulmonaire.
Le 5 décembre 1940 : HG = 3,4.

OBS. 188. M. C. Cirrhose hypertrophique éthylique avec une énorme ascite.
Le 5 décembre 1940 : HG = 1,2.

OBS. 189. M. C. Cancer de l'estomac. Examen gastroscopique (Dr Moutier) : infiltration totale de l'estomac. Formule

sanguine le 31 octobre : 6.800 leucocytes, 77 % de polynucléaires.

Le 5 décembre 1940 : HG = 2,7.

OBS. 190. M. M., 23 ans. A maigri, il y a 2 mois, et n'a pas repris. Examen clinique négatif.

HG = 1,7.

Un examen radiologique montre alors une image de primo-infection en voie de résorption. Cutiréaction phlycténulaire.

OBS. 191. Mlle M., 20 ans. Examen du sang pratiqué chez un sujet apparemment sain pour rechercher les valeurs normales de l'Haptoglobine. On a alors la surprise de constater :

HG = 2,6.

L'examen refait 8 jours plus tard donne :

HG = 2,8.

Un examen clinique et radiologique systématique révèle alors l'existence de lésions tuberculeuses encore limitées du sommet droit. B. K. dans le liquide gastrique recueilli par tubage.

OBS. 192. Mme J. Ascite depuis 6 ans, de cause encore inconnue.

Le 6 décembre 1940, au 2^e jour des règles :

HG = 0,7.

Le 11 décembre 1940, trois jours après la fin des règles : HG = 0,6.

OBS. 193. Mlle B. Anthrax de la joue.

Le 6 décembre 1940 : HG = 2,7.

OBS. 194. M. C. Cancer de l'estomac.

A l'intervention, on trouve un cancer très étendu avec des adénopathies remontant jusqu'à la crosse de la coronaire stomacique et on doit se contenter d'une gastro-entérostomie.

Le 6 décembre 1940 : HG = 6,2.

Formule : 14.000 leucocytes dont 77 % de polynucléaires.

OBS. 195. Mme F., 37 ans. Rhumatisme chronique déformant, progressif, symétrique, des extrémités. Début, il y a 10 ans, par une polyarthrite inflammatoire ayant succédé à une angine phlegmoneuse. Une pleurésie, six mois auparavant, permet de discuter aussi l'origine tuberculeuse possible de ce rhumatisme chronique infectieux.

Le 9 décembre 1940 : HG = 2,7.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
L'Haptoglobine	14
CHAP. I. — L'Haptoglobine chez le sujet sain	24
CHAP. II. — L'Haptoglobine en pathologie. - La Tuberculose	28
CHAP. III. — Les Suppurations	39
CHAP. IV. — Les Cancers	45
CHAP. V. — Les Cirrhoses	52
CHAP. VI. — Les Rhumatismes	56
CHAP. VII. — Quelques maladies non infectieuses ...	60
CHAP. VIII. — Maladies infectieuses et évolution de l'Haptoglobulinémie	63
RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE CLINIQUE	68
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	71
OBSERVATIONS	73

